

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE ALBACETE
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
SECCIÓN DE ALERGIA**

ANAFILAXIA IDIOPÁTICA

TESIS DOCTORAL

MIGUEL ÁNGEL TEJEDOR ALONSO

DIRECTORES:


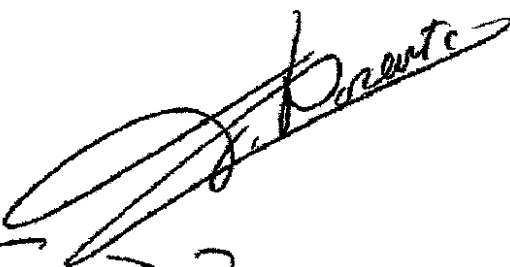
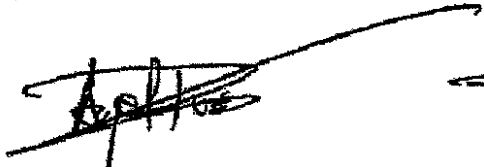

**PROF. Dr. JOAQUÍN SASTRE DOMÍNGUEZ
PROF. Dr. JOSÉ JAVIER SÁNCHEZ HERNÁNDEZ**

ALBACETE, OCTUBRE 1997

Reg. F.M. 16227

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de Apto. Con laude por unanimidad

Madrid, 14 Sept 1998



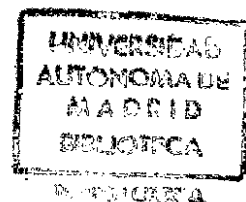
D. Joaquin Sastre Dominguez, Jefe del Servicio de Alergia de la Fundación Jiménez Díaz, y D. José Javier Sánchez Hernández, Profesor Titular del departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la UAM.

INFORMAN:

que D. Miguel Ángel Tejedor Alonso ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado "Anafilaxia Idiopática".

Asimismo consideran que el trabajo es apto para ser defendido públicamente con el fin de obtener el grado de doctor.

Para que así conste y surta efectos oportunos, se firma este documento en Madrid, a seis de Octubre de 1997.



A mis padres y hermano

A mi querida Nuria

A la memoria de Anna Merçè

Agradecimientos:

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento y gratitud a todas aquellas personas que, de un modo u otro, han colaborado y hecho posible la realización de este estudio.

Al Dr. Joaquín Sastre Domínguez, Jefe del Servicio de Alergia de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid y Director de esta tesis doctoral: por su firme compromiso con todo el desarrollo del presente trabajo. Quisiera agradecerle su dedicación y rigor en las continuas ideas, sugerencias, críticas y buenos consejos ofrecidos; y muy especialmente su generosidad en haber querido compartir conmigo el conocimiento acumulado en su experiencia científica. Sin él la tesis no se hubiera llevado a fin. .

Al Dr. José Javier Sánchez Hernández, Profesor titular del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Madrid y Director de esta Tesis Doctoral: por su inestimable dedicación en las distintas fases de elaboración de este estudio. Le agradezco su orientación en el desarrollo y finalización del estudio, orientación basada en su experiencia y conocimientos de la metodología y fundamentos de la investigación; así como todo el tiempo que generosamente me ha dedicado para resolver las dudas surgidas en la aplicación de las diferentes técnicas estadísticas utilizadas.

A las Dras. Belén de la Hoz Caballer, Médica adjunta del Servicio de Alergia del Hospital Ramón y Cajal de Madrid y Carmen Pérez Francés, Médica adjunta de la Unidad de Alergia del Hospital de Xátiva: compañeras durante 6 y 4 años respectivamente de la Sección de Alergia del Hospital General de Albacete, por los pacientes prestados a la serie, por el trabajo en equipo, espacio donde se maduran muchas ideas, así como por los años y el tiempo compartido para el desarrollo de la Sección de Alergia.

Al Dr. Angel Puras Tellaeche, Coordinador del Área de Medicina del Hospital de Alcorcón, y hasta Septiembre de 1997 Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Albacete: mi sincero agradecimiento por su apoyo, interés y constante ayuda en la solución de los muchos problemas y dificultades aparecidas durante el montaje y desarrollo de la Sección de Alergia del Hospital General de Albacete. Quisiera asimismo agradecerle su ejemplo de rigor científico, de persistencia en la investigación clínica y, por último, la deferencia en el trato que siempre me ha dispensado durante todo el tiempo en que fue mi Jefe de Medicina Interna en el Hospital General de Albacete.

Al Dr. Diego Martínez Bohigas, Médico adjunto de la Sección de Alergia del Hospital General de Albacete: por los pacientes de algunas de las poblaciones controles que ha prestado para este trabajo, así como por su buena disposición y voluntad para facilitarme todo aquello que le he solicitado.

A los Dres. Malcom W. Greaves, Jefe del St John's Institute of Dermatology de Londres y Dr. Ignacio Moneo, Jefe de Servicio de Inmunología del Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva de Madrid: por la amabilidad en aceptar los sueros remitidos para el estudio de liberación de histamina.

Al Dr. Alberto Garate Martínez, Jefe de I+D de los Laboratorios Aristegui de Bilbao: por la ayuda en la tabulación informática de las áreas de las pápulas de las pruebas cutáneas realizadas, muestra de otras ayudas y colaboraciones científicas que el laboratorio Aristegui me ha prestado.

A las enfermeras Enriqueta Luján, María Navarro, Chelo Pedrosa, de la Sección de Alergia del Hospital General de Albacete : por la diligencia en el manejo de enfermería, muchas veces pesado y oneroso, de los enfermos de la serie, por su inteligencia natural, por su dedicación a la actividad asistencial, y por no separar y diferenciar entre el trabajo asistencial y científico.

A los Médicos de la Sección de Alergia y del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Albacete: por los casi 8 años compartidos, años en los que muchos de nosotros iniciamos nuestra experiencia como médicos adjuntos con responsabilidades plenas sobre enfermos, e hicimos nuestras primeras armas en la investigación clínica; por el ejemplo de su dedicación entusiasta a la Medicina, de su esfuerzo personal de superación, y por los conocimientos científicos y médicos aprendidos de ellos.

A los Médicos adjuntos del Servicio de Alergia del Hospital 12 de Octubre de Madrid, y a su Jefa de Servicio la Dra Julia Rodríguez Rodríguez por la plena dedicación docente que de todos ellos recibí durante los cuatro años de mi residencia y formación como médico especialista de Alergia. Les agradezco su buena enseñanza, su constancia, paciencia y esfuerzo volcados en mi aprendizaje y manejo de enfermos y conceptos, y el interés con que siempre me transmitieron sus conocimientos y experiencia, fruto de tantos años de estudio y profesionalidad.

A los Médicos del Departamento de Medicina Interna y del Servicio de Admisión del Hospital 12 de Octubre de Madrid a los que siempre estaré en deuda con ellos porque con su ejemplo, conocimientos y método de trabajo, me ayudaron a configurar el modelo de médico que he pretendido ser en estos años.

A los que fueron mis compañeros residentes del Servicio de Alergia y del Departamento de Medicina Interna del Hospital 12 de Octubre de Madrid por los años compartidos durante mi periodo de formación como médico especialista, años generosos y llenos de compañerismo en los que todos sentíamos la ilusión del aprendizaje de nuestras especialidades, elemento que transformado en motivación quisiera poder retener para la practica diaria de mi actividad profesional.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANAFILAXIA	2
II.1. DEFINICIÓN	2
II.2. EPIDEMIOLOGÍA	3
II.2.1. Prevalencia del síndrome	3
II.2.2. Presencia de factores que facilitan la aparición de anafilaxia	3
II.2.2.1. Edad	4
II.2.2.2. Sexo	4
II.2.2.3. Características de la ruta y tiempo de administración	4
II.2.2.4. Medicación concomitante	5
II.2.2.5. Atopia	5
II.3. CLÍNICA	6
II.3.1. Síntomas y signos	6
II.3.2. Shock Anafiláctico	6
II.3.3. Muerte por Anafilaxia	9
II.3.4. Tipos clínicos de Anafilaxia	9
II.4. HALLAZGOS ANATOMO-PATOLÓGICOS	10
II.5. PATOGENIA DE LOS CUADROS DE ANAFILAXIA	11
II.5.1. Mastocitos y Basófilos	11
II.5.2. Mecanismos de activación de mastocitos y basófilos	12
II.5.2.1. Presencia de anticuerpos IgE específicos	12
II.5.2.2. Activación del complemento	13
II.5.2.3. Estimulos exógenos liberadores de histamina	13
II.5.2.4. Estimulos endógenos de liberación de histamina	13
II.5.2.5. Inhibición de la ciclooxigenasa	15
II.5.3. Mediadores de la Anafilaxia	15
II.5.4. La respuesta tardía	15
II.6. CAUSAS Y MECANISMOS DE LOS CUADROS DE ANAFILAXIA	16
II.6.1. Anafilaxia mediada por anticuerpos IgE específicos	17
II.6.2. Anafilaxia producida por activación del complemento	20
II.6.3. Alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico	21
II.6.4. Degranulación directa de mastocitos	22
II.6.5. Otros mecanismos	22
II.7. DIAGNÓSTICO	24
II.7.1. Diagnóstico clínico	24
II.7.1.1. Triptasa	24
II.7.2. Diagnóstico diferencial	27

I.II. ANAFILAXIA IDIOPÁTICA	28
I.II.1. DESCRIPCIÓN DEL SINDROME	28
I.II.2. PREVALENCIA	30
I.II.3. PATOGENIA	31
I.II.3.1. Activación de los mastocitos o basófilos	31
I.II.3.1.1. Quemoquinas como factores liberadores de histamina	32
I.II.3.1.2. Activación autoinmune de basófilos o mastocitos	32
I.II.3.1.3. Progesterona	33
I.II.3.1.4. Sulfitos	33
I.II.3.1.5. Activación mediada por IgE de mastocitos o basófilos por un antígeno no sospechado	33
I.II.3.1.6. <i>Hipermeabilidad</i> de basófilos y mastocitos	35
I.II.3.1.7. Modulación de citoquinas de la <i>releasability</i> de mastocitos y basófilos	35
I.II.3.1.8. Mayor sensibilidad del órgano diana a los mediadores	36
I.II.3.2. Otros mecanismos diferentes a la activación de mastocitos o basófilos	36
I.II.3.2.1. Activación del complemento	36
I.II.3.2.2. Presencia de quininas	37
I.II.3.3. Problemas relacionados o no resueltos de la patogenia de la anafilaxia idiopática	37
I.II.4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	38
I.II.4.1. Anafilaxias de causa no evidente	38
I.II.4.1.1. Anafilaxia por rotura de quiste hídatico	38
I.II.4.1.2. Anafilaxia <i>por arisakis simplex</i>	39
I.II.4.1.3. Anafilaxia por agente no sospechado	39
I.II.4.1.4. Síndrome de Munchausen y anafilaxia facticia	39
I.II.4.2. Enfermedades que pueden simular anafilaxia	40
I.II.4.2.1. Reacciones de <i>flushing</i>	40
I.II.4.2.1.1. <i>Flushing</i> emocional	41
I.II.4.2.1.2. <i>Flushing</i> menopáusico y posmenopáusico	41
I.II.4.2.1.3. <i>Flushing</i> inducido por el alcohol	41
I.II.4.2.1.4. <i>Flushing</i> inducido por diversas sustancias	41
I.II.4.2.1.5. <i>Flushing</i> por fármacos	42
I.II.4.2.1.6. <i>Flushing</i> de tumores endocrinos	42
I.II.4.2.1.7. <i>Flushing</i> de la epilepsia autónoma	43
I.II.4.2.1.8. <i>FLushing</i> Idiopático	43
I.II.4.2.2. El síndrome del restaurante	45
I.II.4.2.3. Síndromes con exceso de producción endógena de histamina	46
I.II.4.2.3.1. Mastocitosis	46
I.II.4.2.3.2. Leucemia promielocítica y leucemia basófila	47
I.II.4.2.4. Angioedema por déficit de C1-inhibidor	47
I.II.4.2.5. Angioedema por inhibidores de la ECA	48
I.II.4.2.6. Síndrome De Hipermeabilidad Capilar Generalizada (Systemic Capillary Leak Syndrome)	48
I.II.4.2.7. Reacciones sistémicas de la urticaria a frigore	49
I.II.4.2.8. Otras causas de shock que el shock anafiláctico	49
I.II.4.2.8.1. Shock hipovolémico	49
I.II.4.2.8.2. Shock cardiogénico	50
I.II.4.2.8.3. Shock obstructivo	50
I.II.4.2.8.4. Shock distributivo	50
I.II.4.2.9. Sincope vasovagales	50

I.II.4.2.10. Enfermedades psiquiátricas	51
I.II.4.2.10.1. Ataques de pánico	51
I.II.4.2.10.2. Síndrome de disfunción de la cuerda vocal	51
I.II.4.2.10.3. Trastornos de somatización	52
I.II.5. TRATAMIENTO	52
I.II.5.1. Protocolos de tratamiento	52
I.II.5.1.1. Tratamiento de la AI-infrecuente	53
I.II.5.1.2. Tratamiento de la AI-frecuente	53
I.II.5.1.3. Tratamiento de la AI corticodependiente y maligna	54
I.II.6. PRONÓSTICO	55
 III. <u>RAZON DE SER DE LA TESIS</u>	 56
 III. <u>OBJETIVOS</u>	 58
III.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	60
III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	60
III.2.1. Objetivos epidemiológicos	60
III.2.2. Objetivos etiológicos	60
 III. <u>PACIENTES, MATERIAL Y METODOS</u>	 58
IV.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PACIENTES	62
IV.1.1. Objetivos principales	62
IV.1.2. Objetivos secundarios	62
IV.1.2.1. Objetivos epidemiológicos.....	62
IV.1.2.2. Objetivos relacionados con la etiología y la patogenia de la enfermedad.....	63
IV.1.3. Selección de la muestra del estudio control de la población general del Estudio Europeo del asma en la ciudad de Albacete.....	64
IV.2. DEFINICIONES	65
IV.2.1. Atopia	65
IV.2.2. Antecedentes familiares de enfermedades atópicas	66
IV.2.3. Asma.....	66
IV.2.4. Alergia alimentaria con mecanismo de hipersensibilidad tipo I:	66
IV.2.5. Síndrome oral	66
IV.2.6. Anafilaxia	67
IV.2.7. Anafilaxia de causa identificada	67

IV.2.8. Anafilaxia idiopática	68
IV.2.9. Urticaria y angioedema idiopáticas	71
IV.2.10 .Flush o rubefacción	71
IV.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO	71
IV.4. TECNICAS	74
IV.4.1. Intradermorreacción del suero propio	74
IV.4.2. Evaluación de la capacidad de liberación de histamina por parte del suero autólogo de pacientes con respuesta cutánea positiva al mismo	75
IV.4.3. Pruebas cutáneas con histamina y codeína	77
IV.4.4. Determinación de basófilos y eosinófilos	78
IV.4.5. Histamina en orina de 24 horas	78
IV.4.6. Pruebas cutáneas a neumolergenos, alimentos, y látex	80
IV.4.7. Pruebas cutáneas para determinantes mayores y menores de la penicilina	80
IV.4.8. IgE total e IgE específica	81
IV.5. ESTADÍSTICA	81
 V. RESULTADOS	 83
V.1. PREVALENCIA DE AI ENTRE PACIENTES CON ANAFILAXIA	84
V.2. ESTUDIO GENERAL DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON AI	84
V.2.1. Características de los pacientes	84
V.2.2. Estudio de los episodios de AI	85
V.2.3. Seguimiento en la consulta de Alergia de los episodios de AI	86
V.2.4. Curso clínico tras la toma de esteroides	88
V.2.5. Presencia de episodios de anafilaxia con causa identificada	92
V.2.6. Hipersensibilidad a <i>anisakis simplex</i>	92
V.2.7. Presencia de enfermedades atópicas	95
V.2.8. Presencia de urticaria o angioedema idiopáticos	99
V.2.9. Hipersensibilidad a la penicilina	104
V.2.10. Niveles de histamina	105
V.3. DIFERENCIAS ENTRE AI-A Y AI-G	106
V.3.1. Características de los pacientes	106
V.3.2. Estudio de los episodios de AI	06
V.3.3. Seguimiento en la consulta de alergia de los episodios de AI	107
V.3.4. Presencia de episodios de anafilaxia	

con causa identificada	108
V.3.5. Presencia de enfermedades atópicas	108
V.3.6. Presencia de urticaria o angioedema idiopáticos	110
V.3.7. Hipersensibilidad a la penicilina.....	112
V.3.8. Histamina en orina de 24 horas	113
V.3.9. Analisis multivariante.....	113
V.4. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES ATÓPICOS	
SIN AI Y PACIENTES ATÓPICOS CON AI	115
V.4.1. Características de las muestras	115
V.4.2. Episodios de anafilaxia de causa identificada	115
V.4.3. Presencia de enfermedades atópicas.....	116
V.4.4. Frecuencia de urticaria o angioedema idiopáticos	119
V.4.5. Analisis multivariante	121
V.5. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON AI	
CON URTICARIA Y PACIENTES CON URTICARIA SIN AI	123
V.5.1. Introducción	123
V.5.2. Episodios de anafilaxia de causa conocida	123
V.5.3. Presencia de enfermedades atopicas	124
V.5.4. Presencia de urticaria y angioedema idiopáticos	127
V.5.5. Analisis multivariante	130
V.6. ATOPIA EN POBLACIÓN GENERAL	
Y EN LA SERIE DE AI	130
V.7. SCREENING DE AUTOANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR	
DE ALTA AFINIDAD DE LA IgE (FcεIR)	132
V.8. REACTIVIDAD CUTÁNEA A HISTAMINA Y CODEÍNA	
EN PACIENTES CON AI, URTICARIA, ATOPIA	
Y CONTROLES SANOS.....	135
V.8.1. Análisis de la reactividad cutánea a la histamina	136
V.8.2. Análisis de la reactividad cutánea a la histamina	
controlando la variable urticaria	139
V.8.3. Análisis de la reactividad cutánea a la codeína	140
V.8.4. Análisis de la reactividad cutánea a la codeína	
controlando la variable urticaria.....	144
V.8.5. Correlación de la reactividad cutánea a la codeína	
y a la histamina	146
VI. <u>DISCUSIÓN</u>	148
VI.1. DEFINICION DE ANAFILAXIA Y ANAFILAXIA IDIOPATICA	149
VI.2. PREVALENCIA DE AI ENTRE PACIENTES	
CON ANAFILAXIA	150

VI.3. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ANAFILAXIA IDIOPÁTICA	151
VI.3.1. Datos demográficos	151
VI.3.2. Estudio de los episodios de AI	152
VI.3.3. Seguimiento en la consulta de alergia de los episodios de AI	154
VI.3.4. Curso clínico tras la toma de esteroides	155
VI.3.5. Coexistencia de episodios de anafilaxia con causa identificada	158
VI.3.6. Hipersensibilidad a <i>Anisakis simplex</i> (AK)	159
VI.3.7. Presencia de enfermedades atópicas	166
VI.3.8. Presencia de urticaria o angioedema idiopáticos	170
VI.3.9. Hipersensibilidad a la penicilina	172
VI.3.10. Niveles de histamina	174
VI.3.11. Resumen del estudio descriptivo de AI	175
VI.4. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON AI-A Y AI-G	176
VI.5. ANAFILAXIA IDIOPÁTICA Y ATOPIA	180
VI.6. ANAFILAXIA IDIOPÁTICA Y URTICARIA	185
VI.7. SCREENING DE AUTOANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE ALTA AFINIDAD DE LA IgE (FcεIR)	89
VI.8. REACTIVIDAD CUTÁNEA A LA CODEINA Y A LA HISTAMINA	194
VI.8.1. Reactividad cutánea a la histamina	196
VI.8.2. Reactividad cutánea a la codeína	196
VI.8.2.1. Introducción del término <i>releaseability</i>	196
VI.8.2.2. Respuesta cutánea a la codeína en pacientes con AI-G	199
VI.8.2.3. Respuesta cutánea a la codeína en pacientes con AI-A	202
VII. <u>CONCLUSIONES</u>	204
VIII. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	207

ABREVIATURAS

AE:	Angioedema
Ag-Ac:	Antígeno-Anticuerpo
AI:	Anafilaxia Idiopática.
AI-A:	Anafilaxia Idiopática con Angioedema.
AI-F:	Anafilaxia Idiopática frecuente.
AI-G:	Anafilaxia Idiopática Generalizada.
AI-I:	Anafilaxia Idiopática infrecuente.
AIE :	Anafilaxia inducida por el ejercicio
AINEs:	Antiinflamatorios no esteroideos.
AK:	<i>Anisakis simplex</i>
ANA:	Anticuerpos antinucleares.
C3 y C4:	Fracciones C3 y C4 del complemento.
CMT :	Carcinoma medular de tiroides,
FcεR I:	Receptor de alta afinidad para la IgE.
FcεRIα:	Subunidad α del receptor de alta afinidad para la IgE.
GAL:	Gamma-globulina equina contra linfocitos humanos
HAS:	Solución de HBSS con albumina sérica humana al 0,03% y glucosa mM.
HBSS:	Solución salina de buffer de HEPES
5-HIAA:	Acido 5 Hidroxi-indol-acético.
HGA:	Hospital General de Albacete
HRF:	Factores liberadores de histamina.
HRF-I:	Factores inhibidores de la liberación de histamina.

I.C.:	Intervalo de confianza
I.D.:	Intradermorreacción.
IECA:	Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
IL-2:	Interleuquina 2.
ITC:	Índice de tolerancia cutánea
i.v.:	Intravenoso
LTC₄ :	Leucotrieno C ₄ .
LTD₄:	Leucotrieno D ₄ .
MCT :	Mastocitos que se tiñen solo para triptasa
MCTC :	Mastocitos que se tiñen para triptasa y quimasa.
MDM:	Mezcla de determinantes menores de la penicilina.
N.S.:	No significativo
O.R.:	Odds ratio.
P:	Pacientes
P.A.:	Presión arterial
PAF:	Factor activador plaquetario.
PDCCP:	Provocación doble ciego controlada con placebo
P.C.:	Pruebas cutáneas
P.C.P.:	Presión capilar pulmonar
PGD₂:	Prostaglandina D ₂ .
PGE₂:	Prostaglandina E ₂
PGF_{2α}:	Prostaglandina F _{2α} .

PPL:	Penicilloil-polilisina.
P.V.C.:	Presión venosa central
R.V.S.:	Resistencias vasculares sistémicas
SCF :	<i>Stem cell factor.</i>
SHCG:	Síndrome de hipermeabilidad capilar generalizado.
tto:	Tratamiento
TXA₂:	Tromboxano A ₂
U:	Urticaria
VIP:	Vasoactive intestinal peptide

I. INTRODUCCION

I.I.ANAFILAXIA

I.I.1. DEFINICIÓN

La introducción del concepto de **anafilaxia** es un ejemplo instructivo de la manera en que las ciencias avanzan cuando un hecho curioso es interpretado por una inteligencia preparada ²⁰. El término **anafilaxia**, que significa pérdida de tolerancia, fue introducido por Portier y Richet en 1902 para describir como la inyección de una sustancia proteica extraña al organismo y previamente tolerada puede causar una reacción sistémica fatal. Este término se acuñó en oposición al de profilaxis que significaría desarrollo de tolerancia ¹⁶⁹.

El término **anafilaxia** se presenta como un término clínico descriptivo ²⁹⁴, que se produce como consecuencia de la liberación abrupta y rápida de diferentes mediadores desde los mastocitos tisulares y basófilos de la circulación periférica ³⁶⁴. Las manifestaciones clínicas se configuran como un suceso abrupto, severo e inesperado que produce síntomas cutáneos (urticaria y angioedema), respiratorios (broncoespasmo, edema laríngeo), cardiovasculares (hipotensión, arritmias, isquemia miocárdica) y gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea). En sus formas más severas pueden llegar a producir shock o muerte. Estos signos y síntomas se combinan entre sí ¹⁸⁹, no necesitando para su diagnóstico la presencia de síntomas cardio-pulmonares que afecten la vida del enfermo ³⁶⁴. Entendiendo el término **anafilaxia** de esta manera, el mismo supone un síndrome clínico de múltiples causas, varios mecanismos patogénicos y diferentes gravedades ^{30, 189}, superando de esta manera, la separación clásica entre reacciones anafilácticas y anafilactoides, las cuales tenían manifestaciones clínicas indistinguibles y cuya única diferencia estribaba en que las mismas estuviesen mediadas o no por un mecanismo IgE respectivamente.

Hecha así la definición de **anafilaxia** seguimos los puntos de vista de varios autores y coincide con el uso más prevalente del mismo en la clínica ^{20, 30, 189, 294, 364}. Operacionalmente, para algunos autores, el diagnóstico de **anafilaxia** se basa en la presencia de signos y síntomas en varios órganos y sistemas de forma simultánea ¹⁸⁹.

I.I.2.EPIDEMIOLOGÍA

I.I.2.1.PREVALENCIA DEL SÍNDROME

La prevalencia e incidencia del síndrome son desconocidas y los datos de los que se dispone proceden de situaciones especiales como revisiones de la literatura de casos de muerte por **anafilaxia**, comunicaciones sobre reacciones adversas a medicamentos, estudios de vigilancia farmacológica o revisiones de los historiales de los pacientes que acuden a un servicio de urgencias ³⁵⁰.

En el Reino Unido, entre 1966 y 1975 se comunicó al Comité de Seguridad de los medicamentos 140 casos de **anafilaxia** de los cuales 41 eran casos de muerte. El Boston Collaborative Drug Surveillance Program, recogió, en 1973, seis casos de **anafilaxia** y 0,87 muertes por 10.000 pacientes seguidos. En 1977 este mismo estudio colaborativo recogió una serie de 32.812 pacientes seguidos en guardias médicas, encontrando 12 casos de **anafilaxia** (0,04%), de las cuales 2 fueron casos mortales ³⁵⁰. En una revisión de los pacientes admitidos al servicio de urgencias de un hospital universitario americano el 0,04% (9 pacientes) de 20.064 admisiones lo fueron por **anafilaxia** ¹⁰. En la provincia de Ontario de Canadá la incidencia estimada de **anafilaxia** fatal es de 4 casos por 10 millones de habitantes y año ²²⁸.

Todos estos estudios solo permiten un acercamiento parcial a la verdadera prevalencia de la **anafilaxia**, ya que o no toman en consideración otras causas de **anafilaxia** (alimentos, picaduras de himenópteros) o no contemplan los casos de reacciones a medicamentos menos graves que no se informan ³³²; o las poblaciones estudiadas han sido muy seleccionadas ¹³².

I.I.2.2.PRESENCIA DE FACTORES QUE FACILITAN LA APARICIÓN DE ANAFILAXIA.

La edad, la raza, la localización geográfica, el sexo, la ruta y el momento de la administración de la sustancia alérgica, y la presencia de atopia han sido estudiados como factores predisponentes para el desarrollo de **anafilaxia**, aunque las evidencias que las relacionan con la misma no son muy convincentes ²⁰. Repasaremos de manera breve, la importancia de cada uno de estos factores ³⁵⁰.

I.1.2.2.1.EDAD

La incidencia o severidad de las reacciones anafilácticas a anestésicos, expansores del plasma, picaduras de himenópteros, y medios de contraste yodados, parecen ser mayores en pacientes adultos que en niños. Es incierto si este aparente efecto de la edad es debido a un incremento de la hipersensibilidad o a un incremento en la exposición o a ambos ²⁵⁹.

I.1.2.2.2.SEXO

Hay algunas pocas causas de **anafilaxia** en las que el género afecta la incidencia de **anafilaxia**. Así la **anafilaxia** por relajantes musculares ocurre más frecuentemente en mujeres que en hombres, probablemente en relación con la exposición previa al ion amonio cuaternario de los cosméticos, que como es sabido aparece también en los relajantes musculares ⁵⁶. Por el contrario los cuadros anafilácticos tras picaduras de himenópteros son más frecuentes entre varones. En este último casos la razón es el incremento de la exposición ³⁶⁶.

I.1.2.2.3.CARACTERÍSTICAS DE LA RUTA Y TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN

Generalmente la **anafilaxia** ocurre por cualquier vía. No obstante las reacciones son más frecuentes y severas por la vía parenteral, y entre estas la vía intravenosa. Sin embargo también puede ocurrir reacciones por vía oral, sobre todo en los casos de alergia alimentaria ³⁰.

La intermitencia en la administración del antígeno es un factor importante en la aparición de los cuadros de **anafilaxia**. Así la sensibilidad a la insulina aumenta cuando el tratamiento con insulina es reiniciado después de haberla interrumpido ⁷¹. También es importante el tiempo transcurrido entre el episodio de **anafilaxia** y la readministración del antígeno, disminuyendo la posibilidad de un nuevo episodio según se incrementa el tiempo transcurrido desde la última reacción anafiláctica. Esta reducción, en la posibilidad de nuevas reacciones según transcurre el tiempo, es debida probablemente a la disminución de la síntesis de la IgE y al catabolismo de la misma que ocurre tras el cese de la administración del antígeno.

La frecuencia de la exposición también afecta a la incidencia de las reacciones anafilácticas. Por ejemplo los diabéticos tratados con insulina que contiene protamina tienen 50 a 60 veces más posibilidades de tener una reacción alérgica a la protamina, cuando esta se usa para revertir el efecto anticoagulante de la heparina. También lo inverso es cierto, cuando se da insulina con protamina en pacientes que han recibido protamina para neutralizar a la heparina ³⁴³.

I.1.2.2.4.MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Las reacciones anafilácticas que ocurren en pacientes que reciben β -bloqueantes tienden a tener reacciones anafilácticas más severas ³²⁶. Así un gran estudio de casos y controles demostró que los pacientes que tomaban β -bloqueantes tenían mayor número de reacciones anafilácticas con contrastes yodados, que los pacientes que no tomaban los mismos ⁶⁹. Los β -bloqueantes, actuando al nivel de los nucleótidos cíclicos, interfieren la modulación de mediadores de la anafilaxia, que se realiza a través de mecanismos neurohumorales.

I.1.2.2.5.ATOPIA

Los pacientes atópicos parecen estar predispuestos de manera específica a reacciones anafilácticas con diversos antígenos y ciertos tipos de anafilaxia. Así parece que existe un mayor riesgo relativo en pacientes atópicos para tener anafilaxia por látex, alimentos, medios de contraste yodado, y cuadros de anafilaxia por ejercicio e idiopáticos. Sin embargo para otros antígenos o situaciones, como la picadura de himenópteros, insulina y penicilina, la atopia no predispone a los cuadros de anafilaxia ³⁵⁰.

Así la alergia al látex es mayor entre los pacientes atópicos ³²⁹. Asimismo hay evidencias que relacionan la alergia a los productos de látex, con historia de reacciones alérgicas a otros alimentos como bananas, avocados, nueces, kiwi ¹¹². También los cuadros de anafilaxia por alimentos son más comunes entre los pacientes atópicos ³⁵⁰.

Entre los pacientes con anafilaxia inducida por el ejercicio la historia personal y familiar de atopia es más común entre los mismos ¹³⁶. También una gran prevalencia de atopia se ha encontrado entre los pacientes con cuadros de anafilaxia idiopática ³⁴⁶.

Se ha comprobado que en los pacientes con atopia tienen sus basófilos en un estado de mayor reactividad e *hyperreleasability*¹⁸⁷, lo cual puede justificar la predisposición de algunos pacientes atópicos a desarrollar cuadros de **anafilaxia**.

I.1.3.CLÍNICA

I.1.3.1.SINTOMAS Y SIGNOS

*Winbery*³⁵⁰ y *Lieberman*¹⁷⁸ recopilando los datos de 4 series de **anafilaxia**, dos de ellas de **anafilaxia idiopática (AI)**^{231, 345} y dos generales¹⁵⁶, encuentran que la urticaria o angioedema es la manifestación más prevalente, con el 88% de los casos, siendo la segunda manifestación más frecuente la afectación de vía respiratoria alta con un 56%, y muy cerca la afectación de vía respiratoria baja con un 47%. Los síntomas de afectación cardiovascular, como síncope o hipotensión, así como los síntomas gastrointestinales aparecen en un tercio de los casos (Tabla I).

A continuación examinaremos con más detenimiento los dos fenómenos más sombríos que dan a la **anafilaxia** la etiqueta del cuadro clínico potencialmente más severo que puede aparecer en la patología alérgica. Nos referimos al **shock anafiláctico** y a la muerte por **anafilaxia**.

I.1.3.2.SHOCK ANAFILÁCTICO

Mucho del conocimiento de la patofisiología del **shock anafiláctico** en humanos se ha obtenido de los cuadros de **anafilaxia** sucedidos en pacientes sometidos a anestесias generales o a estudios hemodinámicos cardiológicos; situaciones en que los pacientes están intensamente monitorizados⁸⁵. El mecanismo principal parece ser debidos a una pérdida inicial de fluido intravascular y a una vasodilatación que se siguen en las fases iniciales de un incremento en el gasto cardíaco por un aumento del inotropismo y cronotropismo cardíaco y en las fases finales de vasoconstricción y depresión miocárdica.

SIGNOS Y SÍNTOMAS	NUMERO	PORCENTAJE
Urticaria y angioedema	657	88
Disnea, sibilantes	354	47
Mareo, síncope, hipotensión	246	33
Nausea, vómitos, diarrea, dolor abdominal cólico	227	30
Flush	225	46
Edema de vías altas	237	56
Cefalea	73	15
Rinitis	44	16
Dolor subesternal	16	6
Picor sin exantema	12	4,5
Convulsiones	4	1,5

Tabla I. Frecuencia de síntomas en los episodios de anafilaxia según Winbery³⁵⁰

El incremento de la permeabilidad vascular produce una dramática y rápida pérdida del volumen intravascular, pudiendo pasar al espacio intravascular más del 50% de aquel en 10 minutos. El aumento del cronotropismo y del inotropismo cardíaco conseguido por la histamina y las catecolaminas, secretadas de manera reactiva, no consiguen superar la vasodilatación producida por los mediadores y en consecuencia disminuye el retorno venoso y el gasto cardíaco. La reducción de la presión de llenado del ventrículo izquierdo origina una disminución adicional de la contractilidad cardíaca. La continuación de la pérdida de plasma conduce a un tipo de shock con una predominante pérdida de volumen. Dicha pérdida desencadena mecanismos compensatorios que envuelve la liberación de catecolaminas y la activación del sistema renina-angiotensina, con conversión de angiotensina I en angiotensina II^{130, 131, 199}. Por otra parte como consecuencia del descenso del gasto cardíaco se produce un decremento en la presión de la arteria pulmonar, de la presión pulmonar capilar y un incremento en la resistencia vascular pulmonar, lo cual conduce al pulmón de shock con edema pulmonar^{85, 350}.

Este mecanismo compensatorio interno vasopresor puede conseguir resultados variables. En algunos pacientes con episodios anafilácticos las

resistencias periféricas están anormalmente elevadas, mientras que en otros las resistencias vasculares sistémicas caen a pesar de la elevación de las catecolaminas (Figura 1).

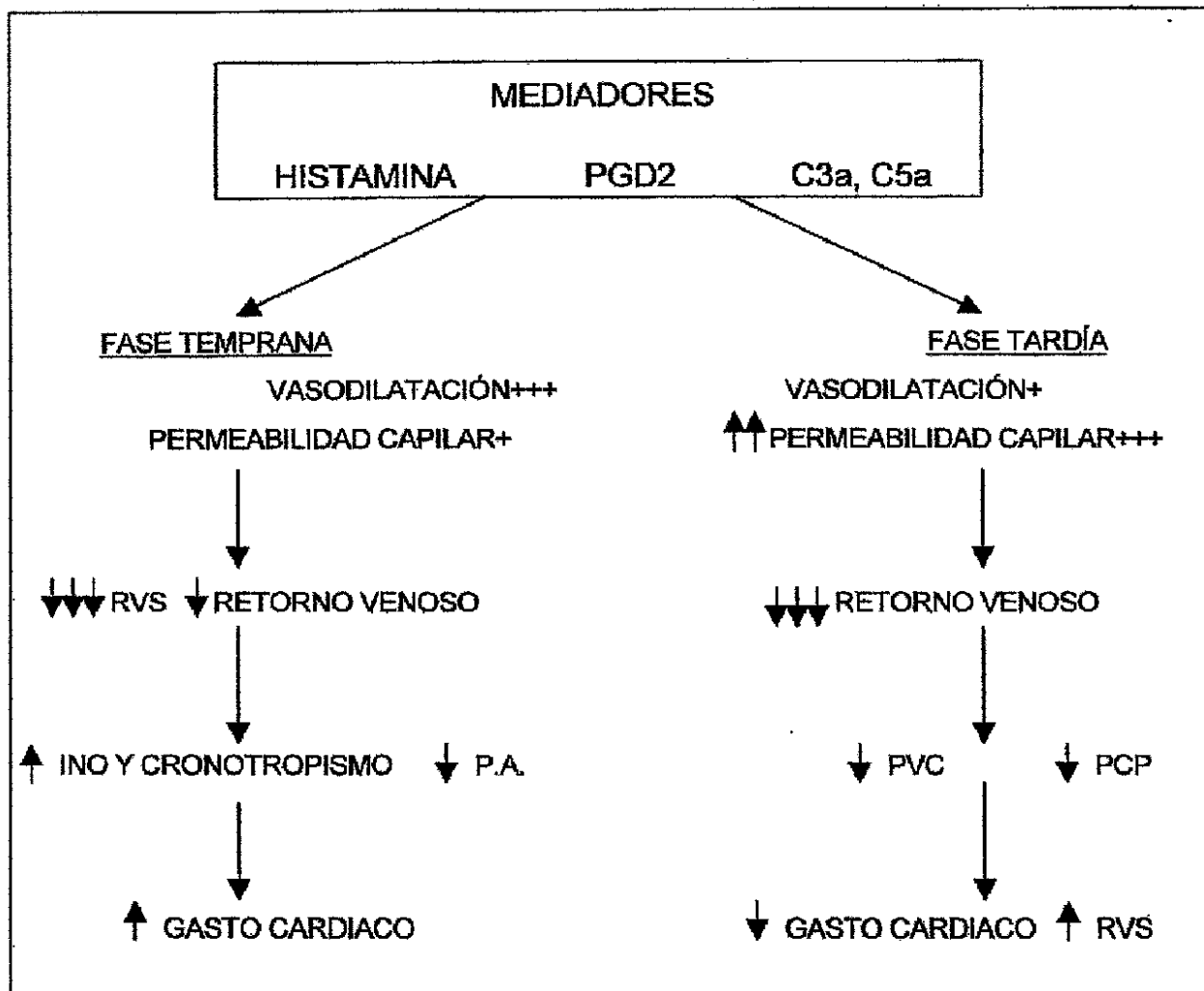


Figura 1. Patofisiología del shock anafiláctico.

A la severidad del **shock anafiláctico** puede contribuir manifestaciones cardiovasculares inmediatas, debidas a conflictos antígeno-anticuerpos en el miocardio, con la consiguiente liberación de mediadores a partir de los mastocitos que se hayan en la proximidad de los miocitos y vasos del corazón¹⁸⁸. Así se ha visto como la histamina, la triptasa, la PGD2 y el LTC4 son liberados en el músculo cardíaco, tras el estímulo de anticuerpos anti-IgE, contribuyendo a la así llamada **anafilaxia** cardíaca. Por otra parte dichos mediadores son capaces de producir fuertes respuestas en el corazón. Así la histamina es un potente vasoconstrictor coronario, con capacidad de producir taquiarritmias y un efecto inotrópico positivo. Los

sulfidopéptidos son vasoconstrictores coronarios y agentes inotrópicos negativos. El PAF es también un potente agente inotrópico negativo, deprime el flujo coronario y produce un retraso en la conducción aurículo-ventricular³⁴¹.

1.1.3.3.MUERTE POR ANAFILAXIA

La muerte por **anafilaxia** es habitualmente debida a colapso cardiovascular o a obstrucción respiratoria³⁵⁰. La afectación cardiovascular es la responsable de un tercio o un cuarto de los casos de muerte por **anafilaxia**, sobre todo en individuos ancianos^{139, 189}.

El edema de las vías aéreas y la hiperinsuflación pulmonar son los marcadores de la obstrucción de la vía aérea. El edema laríngeo aparece en el 60% de las muertes por **anafilaxia**, mientras que la obstrucción bronquial con hiperinsuflación de los pulmones se ve en el 50% de los casos de muerte por **anafilaxia**.

La muerte puede ocurrir en minutos, pero puede ocurrir en días o semanas. Tales muertes tardías con frecuencia son consecuencia de los daños sufridos por los diferentes órganos y sistemas, en las fases más tempranas de la **anafilaxia**^{189, 279}.

La muerte por **anafilaxia** se ha relacionado con varios factores, tales como: el uso no precoz e inmediato de la adrenalina; el uso de medicación inapropiada (anti-histamínicos); la negación o el no aperecibimiento de los primeros signos de la afectación sistémica y de la gravedad de los acontecimientos por parte del paciente³⁶²; la ingesta de comidas fuera del hogar de los enfermos; la existencia de antecedentes de episodios previos de **anafilaxia** severa, generalmente con el alimento que produjo la muerte; el desconocimiento de que el alimento que tomaron contenía el alimento al que eran sensibles; la presencia de asma²⁷⁴ o asma sintomático o severo en el caso de la inmunoterapia^{77, 258}; el uso de β -bloqueantes³²⁶; la infusión rápida intravenosa de un alérgeno; y finalmente una enfermedad cardíaca preexistente³⁰.

1.1.3.4.TIPOS CLÍNICOS DE ANAFILAXIA

Los episodios de **anafilaxia** pueden adoptar 3 diferentes modelos de presentación: el unifásico consistente en un solo episodio, el bifásico consistente en que el primer episodio es seguido por un segundo episodio

más tarde, con un intervalo libre de síntomas de hasta 8 horas y el postrante consistente en episodios de **anafilaxia** con hipotensión desarrollados de forma lenta, irreversibles y prolongados (a veces 48 horas y en algún caso 8 o 21 días) ^{274, 311}.

Los diferentes autores dan prevalencias diferentes para cada uno de los modelos. Así *Stark* ³¹¹ da una prevalencia para los modelos con síntomas de aparición tardía del 48% (20% para la forma bifásica y 28% para la postrante) en una muestra de 25 pacientes atendidos en la urgencia de un hospital universitario, en tanto que *Sampson* ²⁷⁴ en una muestra de 13 casos de **anafilaxia** fatal o casi fatal por alimentos encuentra que el 50% de los casos de muerte tuvieron un modelo bifásico de **anafilaxia** y que el 42,8% de los casos casi fatales fueron con el modelo postrante. Sin embargo *Douglas* ⁷⁵ solo encuentra un 7% de **anafilaxia** bifásica en una muestra de 59 pacientes ingresados en un hospital con el diagnóstico de **anafilaxia**. La diferencia entre las 2 primeras muestras y la última debe estar basada en la diferente severidad de los pacientes que componen cada una de las mismas. Mientras que solo el 20,33% de los pacientes de *Douglas* ⁷⁵ se evidenció hipotensión, y no hubo ninguna muerte; en la serie de *Stark* ³¹¹ el 68% de los pacientes tuvieron hipotensión con un 8% de muertes, en tanto que en la serie de *Sampson* ²⁷⁴ todos los casos fueron mortales o fueron ingresados en la UVI para ventilación mecánica y soporte vasopresor. Es decir en los casos más severos que pueden comprometer la vida, el 50% de los mismos puede revestir un modelo de severidad más gradual y tardío durante horas o días ³¹⁸.

II.4.HALLAZGOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

Los principales hallazgos de las **anafilaxias** fatales incluyen hiperinsuflación pulmonar, edema laríngeo, congestión visceral, edema pulmonar, hemorragia intra-alveolar, urticaria y angioedema; aunque en algunos pacientes no se pueden encontrar ningún hallazgo anatómo-patológico ^{19, 294}.

La hiperinsuflación pulmonar aguda se encuentra en el 25 al 50% de los pacientes que han muerto por **anafilaxia**. Este proceso difuso puede alternar con áreas de atelectasia, hemorragia pulmonar y alveolos llenos de líquido. En el bronquio puede encontrarse un incremento en las secreciones

bronquiales, edema de la submucosa, congestión peribronquial vascular e infiltración por eosinófilos de las paredes bronquiales. Esos cambios, junto con el broncoespasmo producen las atelectasias y la obstrucción bronquial que se manifiesta cuando el paciente está todavía con vida.

El edema de vías aéreas superiores se puede encontrar entre el tercio a los dos tercios de los casos fatales ³⁶⁴, y es causado por la acumulación de un líquido no inflamatorio en la lámina propia de la hipofaringe, epiglotis y laringe y en algunos casos hasta en la tráquea. En el examen microscópico el edema es producido por la amplia separación de las fibras de colágeno y de los elementos glandulares. Al mismo tiempo se encuentra congestión vascular e infiltración eosinofílica ²⁰.

El colapso cardio-vascular se achaca a la gran vaso-dilatación que se produce en el árbol vascular y a arritmias cardíacas, aunque ocasionalmente se puede encontrar necrosis miocárdica ³⁰⁵. Técnicas histopatológicas muy sensibles pueden encontrar hasta en el 80% de los casos fatales daño miocárdico.

Otros hallazgos menos específicos, asociados con la afectación sistémica de la **anafilaxia** incluyen congestión del hígado, bazo, y otros órganos abdominales, así como una infiltración eosinofílica de la pulpa roja del bazo.

El hallazgo de una prominente infiltración de eosinófilos en los capilares pulmonares, sinusoides del hígado y el bazo, y la lámina del tracto respiratorio, es una característica tisular que puede diferenciar la **anafilaxia** fatal de otros mecanismos de muerte brusca ²⁰.

I.I.5.PATOGENIA DE LOS CUADROS DE ANAFILAXIA

I.I.5.1.MASTOCITOS Y BASOFILOS

Por varias razones se considera a los mastocitos como la célula principal implicada en los síndromes de **anafilaxia**. Así muchos de los productos secretados por los mastocitos reproducen efectos similares a los observados en los cuadros de **anafilaxia**; los mastocitos se localizan en los tejidos, órganos y sistemas afectados por los cuadros de **anafilaxia** (piel, pulmón, corazón y otros) ²⁸⁴; y medicamentos que inhiben la degranulación

o bloquean a los mastocitos reducen la respuesta anafiláctica ⁶⁹. Sin embargo el hecho más importante que confirma la teoría de los mastocitos como la célula central en los cuadros de **anafilaxia** es el incremento de la triptasa en el plasma de pacientes con **anafilaxia**. La triptasa es una proteasa neutra que se encuentra en gran cantidad en los mastocitos y en muy pequeñas cantidades en basófilos ¹³⁵ y se ha demostrado su aumento en cuadros de **anafilaxia** producidos por una gran variedad de agentes, tales como penicilina, venenos de insectos, ejercicio, alimentos y AINEs ^{318, 319}.

Los basófilos también podrían participar en los cuadros de **anafilaxia**, aunque es una célula a la que se ha relacionado más con la respuesta tardía alérgica del asma o la rinitis alérgicas..... Por otra parte alguno de los desencadenantes de la **anafilaxia**, diferentes al clásico de los anticuerpos IgE específicos, como las anafilatoxinas C3 y C5, quemoquinas con capacidad HRF podrían producir el episodio de **anafilaxia**, entre otros mecanismos, a través de la degranulación de los basófilos.

Sin embargo el papel predominante de los mastocitos en los fenómenos de **anafilaxia**, puede ser cuestionado en algunos casos, a la luz de experimentos realizados en ratones con ausencia genética de mastocitos. Así la infusión de anti-IgE de rata o cabra en estos ratones no sensibilizados no produjo ninguno de los efectos cardio-pulmonares, ni la mortalidad producida en ratones normales tras la misma provocación. En contraste con el antígeno específico se consigue en los ratones con ausencia congénita de mastocitos y sensibilizados, los mismos efectos sobre el sistema cardiopulmonar y una similar tasa de muertos, que los conseguidos en los ratones normales ³¹⁸. Asimismo no hay evidencia de degranulación mastocitaria en pacientes con **anafilaxia** tras la infusión de inmunocomplejos de Ag-Ac ⁶⁹.

1.1.5.2.MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS Y BASÓFILOS

Entre los diferentes estímulos que activan la liberación de mediadores ya desde los basófilos o mastocitos se incluyen:

1.1.5.2.1.PRESENCIA DE ANTICUERPOS IgE ESPECIFICOS

Para muchos agentes o causas implicados como responsables de los episodios de **anafilaxia**, el mecanismo IgE es la razón cierta o más

probable de los mismos. La IgE específica producida por la exposición a proteínas o a haptenos se une a los receptores de alta afinidad de mastocitos y basófilos. Una posterior exposición al antígeno, produce el puenteo de la IgE específica posada sobre dichas células y la liberación de una serie de mediadores preformados o sintetizados de novo, que son los que producen el cuadro de anafilaxia ³⁰. Este mecanismo ha sido considerado el responsable de la anafilaxia causada por antibióticos, proteínas extrañas, otros medicamentos, alimentos y veneno de himenópteros ¹⁸⁹.

1.1.5.2.2. ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

En ciertos casos los complejos inmunes u otros agentes activan la cascada del complemento, produciéndose anafilotoxinas (fracciones C3a y C5a) del complemento, que tienen capacidad de producir liberación de mediadores desde los basófilos y mastocitos, así como propiedades intrínsecas vasodilatadoras, broncoconstrictoras, y constrictoras del músculo liso ^{30, 338}. Estos péptidos causan activación de los mastocitos por la unión a receptores de membrana específicos. Asimismo estos péptidos son generados, además de la activación del complemento, por la acción de enzimas como la plasmina, la kalikreína, enzimas lisosómicas.

1.1.5.2.3. ESTÍMULOS EXÓGENOS LIBERADORES DE HISTAMINA

Una variedad de agentes exógenos son capaces de inducir degranulación de mastocitos por efectos directos sobre los mismos. El ejemplo más citado son los agentes opiáceos. Los efectos hipotensivos, el prurito y la urticaria ocurridos durante la infusión de morfina, se asocian a un aumento de la histamina en el suero.

1.1.5.2.4. ESTÍMULOS ENDÓGENOS DE LIBERACIÓN DE HISTAMINA

Diversas moléculas pertenecientes a la familia de las quemoquinas de las citoquinas actúan como factores liberadores de histamina (HRF, Histamine releasing factors), con capacidad de liberar histamina desde los basófilos. Las quemoquinas son pequeñas proteínas segregadas desde varias células, como células mononucleares o plaquetas, con capacidad de quimiotaxis y activación de leucocitos, así como de liberación de histamina ¹⁷⁰. Forman 3 subgrupos, β y γ , siendo las quemoquinas de la familia β las que tienen mayor actividad HRF ^{4, 150}. Entre las más potentes se encuentran

el MCAF/MCP-1, y el RANTES. Se piensa que los HRF contribuyen de forma significativa a la liberación retardada de histamina de la respuesta tardía alérgica y a la degranulación de basófilos en enfermedades como en la urticaria crónica, la dermatitis atópica, o el asma.

La participación de los HRF o de las quemoquinas en los cuadros de anafilaxia es puramente hipotética y condicionada por los siguientes hechos:

1. las quemoquinas liberan mediadores desde los basófilos predominantemente, y aunque alguna quemoquina ha actuado como HRF en mastocitos de roedores, esta capacidad no se ha demostrado en mastocitos humanos, ¹²⁷.
2. las quemoquinas y los basófilos aparecen implicados en la fase tardía de la reacción alérgica ^{160, 285}.
3. y así mismo, tanto los basófilos como las quemoquinas parecen importantes en enfermedades crónicas como la rinitis alérgica, el asma o la dermatitis atópica ^{170, 285}.

En oposición la anafilaxia es fundamentalmente un cuadro agudo, aunque hay descritos cuadros de anafilaxia bifásica con una fase tardía ³¹¹, y la célula más importante en los cuadros de anafilaxia parece ser los mastocitos. Podría ser que otros HRF diferentes a las quemoquinas medien la liberación de histamina desde los mastocitos ¹²⁷.

Entre los mastocitos la única citoquina, que se ha comprobado con capacidad de liberar histamina y leucotrieno C4, es el SCF (stem cell factor) ²⁸⁵. Esta molécula, que se une a receptores *c-kit* de los mastocitos, promueve el crecimiento y la diferenciación de las células precursoras pluripotenciales, así como de los mastocitos. Asimismo el SCF es un factor quimiotáctico y de supervivencia de los mastocitos e induce la liberación de mediadores y la adherencia de las células a la matriz del tejido conectivo ²²⁰.

Los basófilos también son forzados a liberar histamina y otros mediadores cuando se expone a otras sustancias endógenas, las cuales pueden contribuir en la patogenia de la anafilaxia. Así la proteína básica mayor de los eosinófilos tiene capacidad de liberar histamina desde los basófilos. Otras sustancias endógenas con capacidad de producir liberación de mediadores son los neuropéptidos ³⁴⁴.

1.1.5.2.5. INHIBICIÓN DE LA CICLOXIGENASA

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), parecen actuar a través de la propiedad compartida por todo ellos de inhibir la cicloxigenasa. La desviación del metabolismo del ácido araquidónico a la vía de la lipoxigenasa como los leucotrienos producirían los cuadros de urticaria y asma típicos de los cuadros producidos por AINEs ³¹⁵.

1.1.5.3. MEDIADORES DE LA ANAFILAXIA

Los efectos biológicos de los constituyentes químicos de los basófilos y mastocitos se piensa que son los responsables de las manifestaciones de los cuadros de anafilaxia sistémica ⁶⁹.

Estos mediadores activos de la anafilaxia incluyen compuestos con propiedades vasoactivas, bronconstrictoras del músculo liso, factores quimiotácticos y proteoglicanos ¹⁸⁹. Algunos de estos mediadores se encuentran preformados y almacenados en los gránulos de los mastocitos (histamina, factores quimiotácticos, proteasas y proteoglicanos), mientras que otros se generan por la activación de los mastocitos (eicosanoides, PAF y citoquinas). También alguno de estos mediadores sobre todo lipídicos, puede tener un origen diferente al de los mastocitos y basófilos ³³⁰. En la tabla II se relacionan los mediadores comentados agrupados por las manifestaciones fisiológicas que producen.

1.1.5.4. LA RESPUESTA TARDIA

La prevalencia de estos cuadros de anafilaxia, con fase tardía, es diferente según los autores, y van desde el 7% de *Douglas* ⁷⁵, al 48% de *Stark* ³¹¹, aunque probablemente estos cuadros no son muy frecuentes ³⁵⁰.

La fase tardía estaría justificada por la presencia de factores quimotácticos y citoquinas que promueven la adhesión, diapédesis, migración y activación de las células inflamatorias, como basófilos, eosinófilos y células T. La presencia de esas células inflamatorias con sus mediadores produciría una segunda onda de inflamación responsable de la recurrencia o prolongación de los síntomas. Sin embargo los mastocitos pueden jugar un papel en la fase tardía o en la postrante. Así existe el caso de un paciente de anafilaxia con un curso postrante, en que los niveles de triptasa permanecieron elevados más de 120 horas, lo que

sugiere una degranulación mastocitaria persistente ³³⁵. Se desconoce el mecanismo por el que se produce esta degranulación persistente o porque determinados pacientes experimentan episodios recurrentes de anafilaxia y otros no.

MANIFESTACIÓN FISIOLÓGICA	ACCIÓN FISIOLÓGICA	PROBABLES MEDIADORES
Edema de la vía aérea y de la mucosa gastrointestinal	Permeabilidad vascular y vasodilatación	Histamina, LTC ₄ , LTD ₄ , PGD ₂ , PAF
Angioedema, pápula, hipotensión, taquicardia y cefalea		Histamina, LTC ₄ , LTD ₄ , PGD ₂ , PAF
Broncoespasmo, incremento de la motilidad gastrointestinal	Contractibilidad del músculo liso	Histamina, LTC ₄ , LTD ₄ , PGD ₂ , PAF
Broncorrea, rinorrea	Secreción mucosa	Histamina, LTC ₄ , LTD ₄ , PGD ₂
2ª Onda de inflamación generalizada y local, con lesión tisular y anomalías de la homeostasis	Proteólisis, activación del complemento	Quininas, tripsina, otras enzimas, proteoglicanos, citoquinas
	Quimiotaxis celular	LTB ₄ , PAF, NCF, ECF-A

Tabla II. Acción de los mediadores de la anafilaxia.

1.1.6. CAUSAS Y MECANISMOS DE LOS CUADROS DE ANAFILAXIA

La mayoría de los materiales que producen anafilaxia son proteínas, de variado origen (vegetal, animal o de síntesis), aunque los polisacáridos también pueden ser alergénicos ³⁶⁴. Sustancias de bajo peso molecular actúan como haptenos, que no son antigénicos por sí mismos, pero que adquieren esta capacidad si ellos mismos o alguno de sus metabolitos forman enlaces estables con proteínas del huésped ¹⁰⁴. Estas sustancias son capaces de producir reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE. Otras muchas sustancias son capaces de producir reacciones anafilácticas,

clínicamente indistinguibles de las producidas por mecanismo IgE, pero con un mecanismo patogénico, independiente de la producción de una IgE específica. Tales cuadros de anafilaxia se les conoce clásicamente como **anafilactoides**.

La lista de agentes capaces de producir cuadros de anafilaxia es extensa y continua creciendo con la introducción de nuevos materiales. Haremos un repaso de aquellas sustancias más comunes productoras de anafilaxia (Tabla III.)

II.6.1. ANAFILAXIA MEDIADA POR ANTICUERPOS IgE ESPECÍFICOS

Para muchos agentes o causas implicados responsables de los episodios de anafilaxia, ya haptenos o antígenos completos, el mecanismo IgE es la razón cierta o más probable de los mismos. Este mecanismo ha sido considerado el responsable de la anafilaxia causada por antibióticos, proteínas extrañas, otros medicamentos, alimentos y veneno de himenópteros ¹⁸⁹.

Uno de los medicamentos de bajo peso molecular más frecuente y clásicamente implicado en el desencadenamiento de la anafilaxia es la penicilina ³⁴², así como otros antibióticos estrechamente relacionados con la misma, como las penicilinas semisintéticas, y cefalosporinas y más recientemente los monobactanes y los carbapenes. Por otra parte, en los últimos años, se han demostrado también la presencia de reacciones alérgicas específicas para ciertas penicilinas semisintéticas, como la amoxicilina o algunas cefalosporinas, reacciones que se han relacionado con la presencia de anticuerpos IgE que reconocen como epítopo la cadena lateral del antibiótico en cuestión ²⁷. El reconocimiento de estas reacciones específicas contra la amoxicilina y otros beta-lactámicos, probablemente, se deban a los cambios en el consumo de un grupo más amplio de beta-lactámicos que se ha producido en los últimos 10 años, con lo cual los pacientes se exponen a una mayor diversidad de potenciales haptenos ²⁸. Contribuyendo a esta idea está el dato que en un estudio holandés de casos-cohorte de 1993, en el cual la amoxicilina fue tras la glafenina la 2ª causa medicamentosa más frecuente de anafilaxia ³³².

CAUSAS DE ANAFILAXIA (clasificados por mecanismo patógeno)

1. Anafilaxia mediada por anticuerpos IgE específicos

- por haptenos
 - ☐ penicilina, penicilinas semisintéticas.
 - ☐ otros antibióticos (sulfamidas, estreptomicina, tetraciclinas).
 - ☐ relajantes musculares, tiopentona.
 - ☐ AINEs (pirazonas, glafenina...)
 - ☐ óxido de etileno.
- por antígenos completos
 - ☐ sueros, inmunoglobulinas o anticuerpos de procedencia animal.
 - ☐ hormonas (insulina, ACTH, PTH, TRH...).
 - ☐ venenos de himenópteros
 - ☐ extractos de neumocalérgenos.
 - ☐ quimopapaina.
 - ☐ parásitos (*echinococco granulosis*, *anisakis simplex*).
 - ☐ alimentos
 - ✓ del reino vegetal: frutas, frutos secos...
 - ✓ del reino animal: leche de vaca, huevo....

2. Por activación del complemento

- productos hemáticos: sangre, gamma-globulinas....
- hemodiálisis con membrana de celofán
- soluciones intravenosas de dextranos

3. Por alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico

4. Por degranulación directa de mastocitos:

- agentes opiáceos
- relajantes musculares
- antibióticos con gran carga eléctrica: polimixina B
- gelatinas
- contrastes yodados

5. Por otros mecanismos

- Anafilaxia inducida por el ejercicio
 - Anafilaxia por progesterona
 - Anafilaxia idiopática
-

Tabla III. Causas de anafilaxia, agrupadas por mecanismo patológico.

Otros antibióticos como las sulfamidas, estreptomicina y tetraciclinas también han sido reconocidas como causas de reacciones anafilácticas mediadas por IgE, aunque el mecanismo inmunológico para cada uno de estos antibióticos no ha sido tan estudiado y delineado como la penicilina, con quizá la excepción de las sulfamidas¹²³.

Los cuadros de **anafilaxia** producidos por relajantes musculares, o la tiopentona, han sido explicados por la existencia de anticuerpos IgE específicos ^{22, 26}. No obstante tanto los relajantes musculares como la tiopentona y otros anestésicos generales tienen capacidad de producir liberación de histamina, por mecanismos independientes de los de una IgE específica, mecanismos que no han sido concretados. La capacidad de liberación de histamina de estos agentes depende de la región del cuerpo de donde los mastocitos son obtenidos y de cada agente en particular ¹⁸⁶.

El óxido de etileno usado para esterilizar aparatos de hemodiálisis, produce cuadros de **anafilaxia** en los usuarios de estos aparatos. Este preparado tiene capacidad de reaccionar con proteínas, debido a sus propiedades alquilantes, lo que le convierte en un hapteno con fuerte capacidad sensibilizante y con capacidad para alterar las características de las proteínas a las que se unen y crear nuevos determinantes antigénicos ^{34, 110}. Se ha encontrado en el suero de estos pacientes anticuerpos IgE contra el complejo albúmina humana alterada y óxido de etileno ¹¹¹. También se han descrito casos de **anafilaxia** por quimopapaína en pacientes sometidos a quimionucleólisis de hernias discales ¹⁰⁹.

Entre las hormonas productoras de los cuadros de **anafilaxia** destaca la insulina. Se han descrito cuadros de **anafilaxia** con las insulinas de origen bovino y porcino, pero también con las insulinas humanas obtenidas por recombinación genética (rDNA insulina), en probable relación en estas últimas con una estructura terciaria diferente a la de la insulina humana ⁷¹. Otras hormonas también implicadas en los cuadros de **anafilaxia** han sido la ACTH y raramente la PTH y la TRH ⁷¹.

Los venenos de himenópteros son una de las causas reconocidas de **anafilaxia** más clásicas, tanto en nuestro país como internacionalmente ^{244, 259}. En los Estados Unidos el veneno inoculado por la picadura de la hormiga roja (fire ant) también es otra causa de **anafilaxia** ²⁶¹. Varios parásitos también pueden producir cuadros de **anafilaxia**, entre ellos el *echinococco granulosus* y el *anisakis simplex*. Estas causas de **anafilaxia** serán discutidas de forma más detallada, más tarde, en el apartado del diagnóstico diferencial. También los extractos de alérgenos usados con fines diagnósticos y terapéuticos han producido cuadros de **anafilaxia**, a veces fatales ¹⁸¹.

Existe una gran lista de alimentos responsables de los cuadros de anafilaxia, de origen vegetal y animal. En general los alérgenos alimentarios son glicoproteínas hidrosolubles, termoestables y resistentes a proteasas y a medios ácidos ²⁷⁵. En los Estados Unidos los cacahuets, las nueces, los pescados, los crustáceos, los moluscos, la soja, la leche de vaca y los huevos, estos 2 últimos entre los niños, son los alimentos más frecuentemente implicados en el desencadenamiento de estos cuadros ³⁶⁴. En otros ámbitos geográficos, con hábitos alimenticios diferentes, las prevalencias de sensibilización cambia ⁶⁸. Así en Suiza los alimentos vegetales se encuentran a la cabeza de los alérgenos alimentarios con una frecuencia del 50%, seguido del huevo, leche, pescados y crustáceos. En el estudio de Alergológica, realizado en España, en la población mayor de 5 años la causa más frecuente de alergia alimentaria es la producida por frutas frescas, seguida de la hipersensibilidad a frutos secos ⁶. El grado de hipersensibilidad puede ser tan intenso que el paciente desarrolle los síntomas de hipersensibilidad cuando el alimento en cuestión está siendo manipulado en su proximidad. El cocinado y la preservación de los alimentos pueden variar la antigenicidad de los mismos. Asimismo los pacientes que han presentado episodios de anafilaxia por alimentos presentan también rinitis o asma por hipersensibilidad a pólenes, probablemente por reactividad cruzada entre pólenes y alimentos vegetales, al compartir ambos estructuras proteicas, como el antígeno mayor del abedul (*Bet v 1*), las profilinas y probablemente determinantes hidrocarbonados de glicoproteínas vegetales ^{13, 88}.

1.1.6.2. ANAFILAXIA PRODUCIDA POR ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Cuadros de anafilaxia pueden aparecer como resultado de la administración de sangre, plasma, suero, productos fraccionados del suero, o inmunoglobulinas. Solo una minoría de casos se debe a la transferencia de IgE específica contra un determinado alérgeno (por ejemplo penicilina) al cual el paciente posteriormente es expuesto o a la transfusión de un alérgeno al cual el paciente está previamente sensibilizado. En la gran mayoría de los casos este tipo de reacciones con los productos hemáticos se debe a reacciones de inmunocomplejos y la subsecuente activación del complemento. Los complejos de proteínas, capaces de activar el complemento, pueden ya estar presentes y preformados en estos productos, sobre todo en los casos de inmunoglobulinas y fracciones

purificadas de proteínas. Estos complejos suelen estar formados por complejos inmunes o agregados de IgG de gran peso molecular formados "in vitro" ^{66, 337}. Otras veces, sin embargo, los inmunocomplejos se han formado "in vivo" en pacientes que poseen anticuerpos IgG contra la IgA presente en estos productos hemáticos. Tales anticuerpos suelen aparecer en la mitad de los individuos con deficiencia selectiva de IgA o de alguna subclase de IgA, los cuales han recibido múltiples transfusiones o se han sensibilizado a través del paso de sangre por la placenta. En la gran mayoría de los casos estos individuos poseen IgG contra la IgA transfundida, y no se les demuestra IgE por prueba cutánea o "in vitro" contra la IgA, el plasma, o eritrocitos. La activación del complemento por los agregados de IgG o los complejos IgG-IgA producen anafilatoxinas con las propiedades ya citadas de estas sustancias ³³⁸. Sin embargo en unos pocos individuos con inmunodeficiencia variable común, con anafilaxia tras la infusión de productos que contenían IgA, se les ha demostrado la presencia de IgE contra la IgA ⁴¹. Algunas de las razones por las cuales los pacientes tenían cuadros anafilácticos tras la infusión de gammaglobulinas, han desaparecido al no estar presentes los agregados de IgG en las nuevas preparaciones de gammaglobulinas intravenosas, o a la preparación de gammaglobulinas con muy bajo contenido de IgA ^{66, 288}.

1.1.6.3. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DEL ACIDO ARAQUIDÓNICO

Para explicar el mecanismo por el cual la aspirina y otros AINEs producen anafilaxia, se han implicado varios mecanismos ^{253, 314}.

- Un mecanismo está mediado por anticuerpos IgE específicos contra un determinado analgésico. En este caso el paciente solo manifiesta el cuadro de anafilaxia cuando se expone a dicho analgésico tolerando, al menos, los analgésicos de las otras familias de AINEs. En nuestro medio los casos más conocidos son los cuadros de anafilaxia por pirazolonas ²⁵⁶, en los que en una proporción significativa pueden hallarse pruebas cutáneas positivas (13-72%) contra las mismas ²⁵³.
- En otros casos el cuadro de anafilaxia se produce con varios AINEs no relacionados estructuralmente. En estos casos el mecanismo implicado puede ser farmacológico a través de la inhibición de la cicloxogenasa del metabolismo del ácido araquidónico. Otros mecanismos pueden actuar en estos casos. Así en una población de pacientes con asma por AINEs,

una pequeña muestra de los mismos (3 de 17) tuvieron, aparte de los síntomas respiratorios, evidencia de afectación sistémica con flushing, rubefacción o diarrea. Solo en estos 3 pacientes se evidenció un aumento de la triptasa sérica y la histamina tras la provocación. Mientras tanto, el resto de los 14 pacientes, los cuales solo experimentaron el clásico broncoespasmo, no tuvieron elevaciones de la triptasa ³³. Estos hallazgos sugieren que los AINEs, bien directamente o a través de mediadores liberados por otras células inflamatorias, pueden activar los mastocitos. Otro mecanismo implicado sería la activación de la cascada del complemento.

1.1.6.4. DEGRANULACIÓN DIRECTA DE MASTOCITOS

Existen cuadros de anafilaxia producidos por agentes diagnósticos y terapéuticos, que tienen capacidad de producir liberación de histamina desde mastocitos y basófilos, tanto en población normal, como en los pacientes que han sufrido estos cuadros ³⁴⁴. Entre estos se incluyen los opiáceos, ciertos antibióticos con gran carga eléctrica, relajantes musculares ^{166, 211}, ciertos expansores del plasma como las gelatinas ²⁶⁰, preparaciones parenterales de hierro y de forma más cuestionable los contrastes yodados ¹⁷⁶. Generalmente estos agentes producen los cuadros de anafilaxia con la primera exposición a dichos agentes, sin que se requiera una sensibilización previa.

En el caso de los medios de contraste yodado existe un riesgo incrementado de repetición del cuadro de anafilaxia, en pacientes con historia de reacciones previas, tras posteriores exposiciones ¹⁵³. En el desencadenamiento de estas reacciones se han implicado varios mecanismos, entre ellos la activación del complemento, la liberación directa de histamina desde mastocitos y basófilos, el reclutamiento de múltiples mediadores inflamatorios o la inhibición de la colinesterasa ^{20, 48, 176}.

1.1.6.5. OTROS MECANISMOS

Con la popularización en muchos ambientes del ejercicio físico, como forma de mantenimiento del aspecto físico y de la salud, se ha incrementado entre los alergólogos el reconocimiento del cuadro de la Anafilaxia inducida por el ejercicio (AIE) ^{136, 336}. Estos pacientes experimentan cuadros típicos de anafilaxia precipitados por una gran variedad de actividades físicas (correr, sprint, jugar al tenis o fútbol...). Un

subgrupo de estos pacientes solo experimenta los cuadros de anafilaxia en estado postprandial, sea cual sea el alimento que el paciente tome. También se ha relacionado estos episodios con la toma previa de alcohol o aspirina. Por fin otro subgrupo de pacientes requieren para que se precipite el cuadro de anafilaxia la ingesta previa de un alimento específico, el mismo para cada paciente, alimento al cual el paciente generalmente demuestra hipersensibilidad. Entre los alimentos a los que se ha implicado, en estos pacientes, se encuentran los mariscos, el apio, melocotón trigo...

En los pacientes con AIE, se ha demostrado como los mastocitos cutáneos se degranulan en una forma muy similar a la degranulación inducida por un mecanismo mediado por IgE. La secuencia exacta de sucesos que conducen a los episodios de AIE no se conoce. Lo más verosímil es que los mastocitos de estos pacientes reciban estímulos que precipitan su degranulación. Así estímulos nerviosos procedentes del sistema autónomo no colinérgico-no adrenérgico y del sistema α -adrenérgico, pueden jugar un papel en el desencadenamiento de estos cuadros durante el episodio. En pacientes con AIE que solo se desencadenan en el estado postprandial pueden tener respuestas anormales a estímulos eferentes autónomos o una elaboración anómala de neuropéptidos. Así por ejemplo la gastrina es capaz de producir liberación de mediadores en mastocitos cutáneos humanos. Por otra parte en los pacientes que tienen episodios de AIE precipitados por un alimento específico y al cual el paciente presenta hipersensibilidad inmediata, es posible que el estímulo IgE antígeno-anticuerpo no sea capaz de producir liberación de mediadores desde los mastocitos en reposo, pero sí lo es cuando el ejercicio disminuye el umbral de liberación de mediadores de los mastocitos. Así se ha visto como la respuesta cutánea a varios secretagogos, como el 48/80 y a la codeína aumentan en estos pacientes cuando realizan ejercicio y comen el alimento específico, pero no tras el ejercicio o la toma del alimento por separado^{162, 180}.

Existen casos de mujeres con episodios de anafilaxia, con una gran recurrencia de los episodios, que han disminuido sus episodios tras ooforectomía o con análogos de la LH-RH (LH-RHa), cuyo mecanismo de acción es inducir la menopausia al suprimir la respuesta hipofisaria al LH-RH, al ocupar los receptores del mismo³⁰³. Estas pacientes experimentaban cuadros de anafilaxia cuando recibían cantidades muy pequeñas de medroxi-progesterona o una infusión de LH-RH^{204, 303}. Los

autores concluían que estos cuadros se debían a una anafilaxia por progesterona, describiendo una serie de características en estas mujeres: ser mayores de 35 años, historia de disfunción ovárica, en muchas de ellas la toma previa de tratamiento hormonal. Los mismos autores no encontraron evidencia de anticuerpos IgE contra la progesterona, ni que la progesterona fuese capaz de aumentar la liberación de mediadores de los basófilos, cuando a estos se les enfrenta con varios secretagogos ³⁰⁴.

Hay una subpoblación de pacientes que experimentan cuadros recurrentes de anafilaxia cuya etiología no se puede filiar a pesar de una evaluación y observación cuidadosa. Tales pacientes se les etiqueta dentro del grupo amplio de la anafilaxia idiopática. Esta entidad es el objeto de esta tesis, y será discutida más adelante.

1.1.7.DIAGNÓSTICO

1.1.7.1.DIAGNÓSTICO CLINICO

El diagnóstico suele ser evidente cuando los signos y síntomas de anafilaxia ocurren inmediatamente después del contacto con la sustancia o el agente precipitantes; sobre todo si el paciente ha experimentado episodios similares con la misma sustancia ³⁶⁴. Es esencial para el diagnóstico la presencia de la obstrucción laríngea, hipotensión, síntomas gastrointestinales y cutáneos generalizados solos o en combinación ³⁰. Generalmente y sobre todo en los cuadros de anafilaxia por mecanismo IgE el episodio comienza dentro de los 30 a 60 minutos de la exposición al agente en cuestión y en casos excepcionales los síntomas pueden llegar a retrasarse 2 horas como máximo ³⁶⁵.

1.1.7.1.1.TRIPTASA

De los diversos mediadores liberados tras la activación de los mastocitos, tales como la PGD2 o el LTC4 o la histamina o la triptasa, esta última es la única que conserva las propiedades de marcador específico de la activación de mastocitos, persistencia en la circulación después de su liberación y existencia en cantidades importantes en los mastocitos ²⁹⁰. Esta es la razón por la que la triptasa se viene utilizando en los últimos años como un marcador de la activación de los mastocitos, y por tanto es útil en el diagnóstico de los cuadros de anafilaxia. Para su determinación se utiliza

un inmunoensayo con dos anticuerpos monoclonales, con capacidad para detectar cantidades mayores de 1 ngr/mL⁸³. En el suero de individuos normales la triptasa se encuentra por debajo de 1 ngr/mL. En los episodios de anafilaxia con hipotensión generalmente los niveles que se alcanzan son mayores de 5 ngr/mL. Tras la picadura de un himenóptero el pico de la triptasa se alcanza a la hora, comenzando a declinar después de la primera o segunda hora, teniendo una vida media de 1,5 a 2,5 horas. Cuando la vía de entrada del antígeno es la endovenosa el pico suele ser a los 15 minutos.

Se ha descrito recientemente, como hay 2 formas de triptasa. Una la α que es inactiva enzimáticamente y se detecta elevada en la mastocitosis y la β que si es activa enzimáticamente y aparece elevada en los cuadros de anafilaxia^{58, 292}. El inmunoensayo que se utiliza comercialmente detecta una combinación de la triptasa α y β ¹⁴⁰.

Se ha comprobado la especificidad de la triptasa para el diagnóstico de anafilaxia. Así en 19 pacientes muertos por anafilaxia la triptasa fue medida en sueros obtenidos antes de la muerte o en las 24 horas siguientes a la muerte. La triptasa se encontró aumentada en todos los casos salvo en 2 de los 8 casos de anafilaxia por alimentos de los que constaba la serie. En contra, la triptasa permaneció a niveles basales en 57 controles post-mortem³⁶³. Sin embargo en un estudio reciente²⁵⁷, realizado con muestras de sangre post-mortem de pacientes, en los que no había ninguna evidencia de anafilaxia fatal, se evidenció como la triptasa estaba elevada en 31 de 49 muestras (63,2%) y de manera significativa en 7 (14,2%) pacientes (>5 ngr/mL). En otro estudio realizado²⁹¹ en 68 sueros obtenidos *post-mortem* de pacientes muertos de manera inesperada se encontró que en 15 de 68 pacientes (22%) se obtuvieron niveles de triptasa mayores de 5 ngr/ml y mayores de 10 ngr/mL en 9 (13%). En esos mismos sueros previamente se había objetivado en 22 (23%) pacientes niveles elevados de IgE contra el veneno de himenóptero. Solo en 4 (5,8%) hubo, a la vez, niveles elevados de triptasa (>10 ngr/mL) y niveles positivos de anticuerpos contra el veneno de himenóptero. Por otra parte no hubo diferencias en las causas de muerte dadas por la autopsia entre los pacientes con niveles elevados de triptasa y los pacientes sin aumento de la triptasa. De estos estudios se deriva o que la anafilaxia fatal como causa de muerte está infraestimada o que la triptasa no debería ser utilizada como único criterio para el diagnóstico de muerte por anafilaxia²⁵⁷. Así para Yunginger³⁶³ la

conjunción de la determinación de la triptasa como marcador de activación *pre-mortem* y la determinación de la IgE sérica como marcador de una sensibilización *pre-mortem* da un diagnóstico fiable de la causa de la muerte. Así en el mismo estudio donde demostró elevaciones de la triptasa en 17 de 19 pacientes muertos por anafilaxia, Yunginger³⁶³ vio como la IgE sérica específica se encontraba elevada en 5 de las 9 fatalidades por picadura de himenóptero y en 8 de las 8 muertes por alimento.

En cuanto a la sensibilidad del método para el diagnóstico de anafilaxia está condicionado probablemente por la vía de introducción del antígeno y por la gravedad de los cuadros. Así en el estudio de Yunginger³⁶³ de los 19 pacientes muertos por anafilaxia fatal los 2 únicos que no tuvieron niveles elevados de triptasa fueron 2 casos de anafilaxia por alimentos. Así mismo se evidenció que se obtenía niveles mayores de triptasa en los casos de anafilaxia en los que el agente va por vía parenteral que en los casos de anafilaxia alimentaria. En otro estudio²⁷⁴ la triptasa sérica fue determinada en 5 pacientes con anafilaxia severa por alimentos (1 con muerte, otro con anafilaxia casi fatal y 3 con anafilaxia grave), evidenciándose sólo 2 casos en los que hubo niveles mayores de 1 ngr/mL. La razón que pueda explicar la diferencia de niveles de triptasa, según la vía de entrada del alérgeno, radique en que los mastocitos MCTC, que contienen quimasa y triptasa, son degranulados preferentemente cuando el antígeno entra por vía parenteral y los mastocitos MCT, que contienen triptasa pero no quimasa, cuando la entrada es por vía digestiva³⁵⁰. Los mastocitos MCTC contienen más triptasa que los mastocitos MCT²⁹⁰. Otra explicación es que en algunos casos de anafilaxia se activen otras vías que no sean los mastocitos²⁸⁹.

El otro determinante de la sensibilidad de la triptasa en el diagnóstico de la anafilaxia es la gravedad del cuadro. En un estudio en el que se realizó picaduras deliberadas de himenópteros en el hospital a 61 pacientes con cuadros previos de anafilaxia por picadura de himenóptero, se observó como en aquellos pacientes con cuadros moderados de anafilaxia la triptasa se elevó solo en 9 de 18 pacientes (el 50%), mientras que en los pacientes con anafilaxia severa tras la provocación la triptasa se elevó en 16 de 17 pacientes (94,1%), siendo el aumento mayor entre los pacientes con anafilaxia severa que entre los pacientes con anafilaxia moderada³³¹.

I.I.7.2.DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Será discutido en el diagnóstico diferencial de la sección enfermedades que pueden simular anafilaxia correspondiente a **anafilaxia idiopática** (Sección I.II.4.2.)

I.II.ANAFILAXIA IDIOPÁTICA

I.II.1.DESCRIPCIÓN DEL SINDROME

En 1978 y 1979 en 2 series independientes *Bacal*²¹ y *Lieberman*¹⁷⁵ describieron 11 y 18 pacientes, respectivamente, que tenían episodios de **anafilaxia**, en algunos casos recurrentes. En dichos enfermos a pesar de una evaluación cuidadosa no se encontró antígeno o causa responsables de los mismos, o una enfermedad alternativa que pudiese simular los episodios de **anafilaxia**. De esta manera el término **anafilaxia idiopática (AI)** fue acuñado para estos enfermos.

A lo largo de los últimos años, desde su descripción, se han ido publicando, por parte del grupo de la NORTHWESTERN UNIVERSITY (NU) de *Chicago* del *Dr. Patterson*, series con mayor número de pacientes cada vez, que en la última serie supera los 335 casos^{36, 73, 74, 231, 270, 306, 345, 354}.

Las manifestaciones clínicas de estos pacientes son similares a los de los pacientes con **anafilaxia** de causa conocida³⁴⁶. La presencia de urticaria o angioedema se recoge en el 100% de los casos. Asimismo la obstrucción de la vía aérea alta, el edema severo faríngeo, signos de broncoespasmo, síncope o hipotensión, y signos o síntomas gastrointestinales de **anafilaxia**, aparecen en diversas combinaciones asociados al cuadro cutáneo. En las 2 últimas series publicadas^{74, 231} la obstrucción de la vía aérea alta fue el hallazgo más frecuente entre los signos de afectación de órganos. Por otra parte el angioedema es más frecuente que la urticaria^{36, 345}.

A veces los episodios de **anafilaxia** pueden llegar a revestir una gran gravedad, con episodios casi fatales, con afectación cardíaca y presencia de infarto de miocardio por la **anafilaxia**³⁶⁵. En los 2 últimos años el grupo de la NU ha descrito 3 casos de muerte que fueron achacados a episodios de **anafilaxia idiopática**^{167, 241}.

Por otra parte se ha descrito en los pacientes con AI una prevalencia incrementada de entidades como la atopia y la urticaria. Así entre el 43 y el 53% de los enfermos con AI tenían también enfermedades atópicas^{231, 354}.

mientras que entre un 22 a un 38% de estos mismos pacientes tuvieron urticaria o angioedema antes de los episodios de AI ^{74, 354}. Asimismo en los pacientes con AI hasta un 11 a un 15% de los pacientes presentan episodios de anafilaxia inducida por el ejercicio ^{74, 221}.

La AI se ha dividido en **Anafilaxia Idiopática** en **Anafilaxia idiopática Generalizada (AI-G)** si a la presencia de urticaria o angioedema se une síntomas o signos de broncoespasmo, hipotensión, síncope o síntomas gastrointestinales con o sin afectación de la vía aérea alta; y en **Anafilaxia idiopática con Angioedema (AI-A)** si los cuadros de urticaria o angioedema sólo se asocian a síntomas o signos de obstrucción de vía aérea alta, o edema faríngeo, o edema masivo de lengua sin otras manifestaciones sistémicas ²³⁹. La justificación de esta división se debe a la repetición constante en el mismo enfermo de un mismo tipo de AI ²⁴⁰.

A pesar de que las primeras series de AI fueron diagnosticadas ya hace casi 20 años, aparte de las diferentes series del grupo de *Patterson*, solo otros 3 grupos, han publicado su experiencia ^{154, 159, 175}, y ninguno de ellos salvo el grupo de la NorthWestern University, han publicado de manera sostenida sobre esta entidad, siendo este grupo el que ha aportado, casi de manera exclusiva, la mayoría de los conocimientos que se tiene sobre la AI ³⁴⁶. No existe, por otra parte, ninguna serie europea o española sobre esta entidad, a excepción de los 4 casos de *Olalde* ²²⁴. Así pues parece necesario las aportaciones de otros grupos que confirmen o reproduzcan los hallazgos de las series del grupo de Chicago de la NU, y de grupos que traten a pacientes con AI procedentes de poblaciones de las consultas de Alergia de nuestro país, que en algunos aspectos pueden ser diferentes a los vistos en otras áreas geográficas, con diferentes exposiciones alérgicas, diferentes hábitos alimenticios, diferentes accesos al sistema de salud...

Por otra parte la división de AI en AI-G y AI-A se ha basado, como ha quedado dicho, en la persistencia en el tiempo de un mismo modelo de presentación clínica ²⁴⁰. Sin embargo no se ha estudiado de manera sistemática e intencionada si existe diferencias clínicas entre ambos subtipos de AI, que pudiesen explicar los diferentes modelos de presentación. Estas diferencias podrían estar presentes en distintos porcentajes de presentación de varias características clínicas, como las enfermedades atópicas, o la urticaria; en diferentes pronósticos de la

enfermedad; en diferentes necesidades de medicación; en diferentes patogenias.....

I.II.2.PREVALENCIA

No se han hecho estudios en la población general para saber la prevalencia de la AI en la misma. Sin embargo si disponemos de datos de prevalencia de AI dentro de poblaciones de pacientes con anafilaxia de diferentes orígenes que acuden a consultas de Alergia, y de aproximaciones a la prevalencia de la anafilaxia idiopática.

En una serie de 89 pacientes con anafilaxia, *Wolf*³⁵³ afirma que en muchos casos el agente casual es desconocido, pero no aclaran la frecuencia exacta. Los mismos autores en una revisión sobre el tratamiento de la AI, estimaban que alrededor o más de la mitad de los pacientes, que acuden a una consulta de Alergia por episodios de anafilaxia, el diagnóstico de salida es el de AI¹⁷⁷. Otra vez el mismo grupo en una serie de 267 pacientes con anafilaxia de todas las causas, encontraron que un 36% de los casos, el agente causal no se pudo encontrar, y que en su serie hubo una tendencia a la recurrencia de los episodios¹⁵⁶.

En una serie de 161 casos de anafilaxia, 34 casos fueron de origen idiopático, es decir alrededor del 21,1% de los casos³⁶⁰. *Douglas*⁷⁵, en otra serie de 59 pacientes con anafilaxia, encuentra que los episodios de anafilaxia de origen idiopático aparecen en 12 (20,3%), mientras que en una serie de pacientes con anafilaxia que fueron seguidos por teléfono tras acudir a urgencias, un 23 % (4 de 17) el diagnóstico de presunción fue el de AI¹⁶³. *Pumphrey*²⁵⁵ en una serie de 174 pacientes procedentes de Inglaterra da una prevalencia del 19,2% (33 pacientes). Es decir dentro de una población de pacientes diagnosticados de anafilaxia en una consulta de Alergia la prevalencia de AI oscila entre el 20 al 36% de los casos (entre un cuarto a un tercio de los casos de anafilaxia de cualquier causa).

En un estudio de la NU reciente²⁴², en el que se mandó cuestionarios a 75 alergólogos distribuidos por toda la geografía de Estados Unidos, preguntándoseles sobre el número de casos de anafilaxia idiopática vistos por cada uno de ellos, se recogió 633 casos entre los 68 alergólogos que respondieron. Los investigadores de dicho estudio

extrapolaron los 633 casos recogidos a los 4000 alergólogos que calcularon que hay en Estados Unidos, obteniendo unas cifras de 33808 casos posibles (20592-47024 con el 95% de intervalo de confianza). Los autores reconocían que tales cifras eran un número muy alto, pero apuntaban que podía ser incluso mayor, ya que no se contemplaban los casos de AI que sólo podían ser vistos por los médicos de atención primaria.

La mayoría de los pacientes (54-57%) se agrupan entre los 20 a los 40 años ^{167, 231, 364}, aunque la enfermedad se distribuye entre los todos los grupos de edad, siendo las edades más extremas los 6 y los 83 años ^{78, 231}.

En España, como ha quedado dicho, *Olalde* ²²⁴ presentó 4 casos de anafilaxia idiopática, todos de gran gravedad, con hipotensión documentada. Salvo esta pequeña serie no se ha publicado en España, ni en Europa más series sobre la AI. Así pues parece necesario conocer la realidad en nuestro medio, con series más grandes, y con un amplio espectro de severidad de la enfermedad, que recorra todos los espectros de la enfermedad, desde los casos leves a los severos. También es importante conocer la prevalencia de la AI entre los pacientes con anafilaxia de cualquier causa, lo cual nos dará una dimensión de cuan frecuente es la aparición de la AI.

I.II.3.PATOGENIA

Los diversos autores que han publicado sobre la AI han explorado una serie de mecanismos que pudiesen explicar las razones por la que determinados pacientes tienen episodios de AI. Otras veces simplemente se han levantado hipótesis cuyos estudios faltan por desarrollar o publicar. La mayoría de las veces los estudios no han permitido confirmar las hipótesis enunciadas.

I.II.3.1.ACTIVACION DE LOS MASTOCITOS O BASOFILOS

La mayoría de los autores atribuyen la causa de los episodios de AI a una activación transitoria de los mastocitos o basófilos con la consiguiente liberación de mediadores bioactivos. A favor de esta hipótesis se encuentra que en los episodios agudos de AI la histamina plasmática ¹⁷⁵ y urinaria ³⁴⁵

se encuentran elevadas; mientras que la misma disminuye a niveles normales entre los episodios ^{96, 175}. En varios casos de AI se ha visto como la triptasa también aumentaba por encima de sus valores normales en el transcurso de sendos episodios de AI ^{287, 323}. Como se sabe la histamina es producida y almacenada predominantemente por los mastocitos y basófilos ⁵³ y la triptasa es un marcador específico de actividad de los mastocitos ²⁸⁶.

Sin embargo no se ha podido establecer el origen o la causa que originaría dicha activación. Así se ha intentado implicar diversos mecanismos:

I.II.3.1.1. QUEMOQUINAS COMO FACTORES LIBERADORES DE HISTAMINA

Algunas quemoquinas, con sus propiedades como factores liberadores de histamina (HRF), podrían ser responsables de los episodios de AI. Estos factores se les ha implicado en enfermedades atópicas como la rinitis o el asma ¹¹³ y en la urticaria ¹⁴⁹, enfermedades que ya se han descrito como asociadas a la AI. Por otra parte las mismas quemoquinas en cantidades más pequeñas que las que producen liberación de histamina, pueden inhibir la liberación de histamina producida por otras o la misma quemoquina ¹⁷⁰. Quizás una liberación incontrolada de estas quemoquinas o una ausencia de control de las mismas pudieran desencadenar en algunos casos los episodios de AI ²⁴⁰.

I.II.3.1.2. ACTIVACIÓN AUTOINMUNE DE BASOFILOS O MASTOCITOS

Los anticuerpos contra la IgE o contra el receptor de alta afinidad de la IgE (FcεRI) presente en basófilos y mastocitos, tienen capacidad de liberar histamina desde estas células ¹⁴¹. En varios trabajos de un grupo inglés se ha podido relacionar, en un gran grupo de pacientes, la existencia de urticaria crónica con la presencia de autoanticuerpos contra la IgE presente en los basófilos o contra el FcεRI de los mismos ^{117, 133, 134}. Quizá en los pacientes con AI se pueda descubrir la existencia de dichos autoanticuerpos, y estos tener relación con la actividad de la AI.

I.II.3.1.3.PROGESTERONA

En tres mujeres se ha descrito la presencia muy recurrente de episodios de anafilaxia (semanales), y que estos episodios se podían reproducir con la provocación con mínimas cantidades de progesterona o la infusión de LHRH y cesar o disminuir con la ooforectomía o la inducción de la menopausia con análogos de la LHRH ^{205, 303}. Sin embargo en las mujeres con AI, los episodios de anafilaxia suele tener un curso menos recurrente, con mayor tendencia a la remisión, y suelen responder a los esteroides orales, suceso que no ocurre con las mujeres con anafilaxia por la progesterona ⁷⁹. Sin embargo en alguna de los pacientes descritas con anafilaxia por progesterona los episodios disminuyeron pero no cesaron tras la ooforectomía ³⁰³. Por otra parte la progesterona no afecta *in vitro* la liberación de histamina de los basófilos de los pacientes con AI ³⁰⁴.

I.II.3.1.4.SULFITOS

Se han descrito varios casos de anafilaxia por sulfitos ^{252, 327}. Por otra parte también se ha visto como los sulfitos pueden elevar de una manera moderada la histamina plasmática ²⁰⁵. Estos mecanismos también podrían explicar los cuadros de anafilaxia que también se producen en algunos casos de reacciones adversas a los sulfitos. Sin embargo en 2 estudios de pacientes con AI, que en total completan 32 pacientes ^{205, 307}, los sulfitos no reprodujeron los cuadros de anafilaxia en 31 de los pacientes, mientras que en uno los resultados fueron difíciles de interpretar ²⁰⁵. Todo ello va en contra de la responsabilidad de los sulfitos en la patogenia de la AI.

I.II.3.1.5.ACTIVACION MEDIADA POR IgE DE MASTOCITOS O BASOFILOS POR UN ANTIGENO NO SOSPECHADO

Es posible que en ciertos casos de AI un alimento escondido o un medicamento no sospechado, de difícil diagnóstico, pueda ser responsable, a través de un mecanismo IgE específico, de la liberación de mediadores desde los basófilos o mastocitos de estos pacientes ²⁹⁵: así en una serie de 102 pacientes con el diagnóstico inicial de AI, una batería de pruebas cutáneas con alimentos no comunes (especies o alimentos usados en comidas o restaurantes étnicos) permitió establecer en 7 pacientes el origen alimentario de los episodios de anafilaxia ³¹⁷. Existen varios mecanismos que pueden hacer que un alimento determinado no sea evidente para el

paciente que lo consume ³¹². La causa más común es la contaminación de un alimento seguro por otro al que el paciente es hipersensible, cuando se utiliza los mismos utensilios para preparar o servir ambos. Otra causa por la que un alimento pasa inadvertido es un etiquetado erróneo ¹⁴⁷ que no incluye todos los componentes del alimento, incluido los que entran en mínimas cantidades o los que no se tiene obligación de declarar o vienen listados no por su nombre sino por su función (emulsificador, proteína, endurecedor...) o por un nombre no común. Así el huevo, la leche, el pescado, la soja, los cacahuetes son utilizados ampliamente en la industria alimenticia por sus propiedades, siendo su presencia no explicitada claramente en el etiquetado de los productos ³¹².

Por otra parte, elevaciones bruscas de la IgE sérica total se han visto durante los episodios de anafilaxia en un paciente con AI ¹²⁰ y elevaciones de la IgE sérica total se han visto durante cuadros de anafilaxia por penicilina ¹⁶⁶, medicamento al que se le ha implicado como responsable enmascarado de episodios de hipersensibilidad inmediata de pacientes que tomaban productos lácteos. Sin embargo los pacientes con hipersensibilidad a la penicilina, y que tienen cuadros de anafilaxia por la misma al tomar productos lácteos, son excepcionales y muestran una hipersensibilidad exquisita a la penicilina. Existe descrito un caso de un paciente con estas características etiquetado como AI, que tenía episodios recurrentes de anafilaxia desde hacía 30 años al tomar leche y al ayudar a un veterinario que llevaba penicilina en su bolso ¹¹. Sin embargo en una serie de AI ¹⁷⁵ las pruebas cutáneas a determinantes mayores y menores de la penicilina fueron negativas. En consecuencia dada la excepcionalidad de estos pacientes con hipersensibilidad extrema a la penicilina, también deben resultar excepcionales los casos de AI recurrente producidos por una hipersensibilidad no sospechada a la penicilina.

Otro alérgeno desencadenante de episodios de anafilaxia, sin causa evidente es el látex ¹⁹⁴. Personas con hipersensibilidad al látex pueden experimentar anafilaxia en una gran variedad de situaciones médicas, entre las que se han descrito sondas urinarias, condones, en la cirugía intraadominal, en el parto o en la cirugía odontológica. También se han descrito casos de anafilaxia tras el contacto con pelotas, o con el mango de una raqueta de squash ³⁶⁷. Por otra parte los únicos casos de anafilaxia fatal descritos han sido tras el contacto con sondas de látex utilizadas para enemas de bario ¹¹². Los grupos de riesgo para el desarrollo de

hipersensibilidad al látex se encuentran entre los trabajadores del personal sanitario, trabajadores de la industria del caucho, pacientes con mielodisplasia sometidos a múltiples procedimientos quirúrgicos, pacientes atópicos¹⁵⁵. La ruta de exposición causante de los cuadros de anafilaxia al látex puede ser cualquiera, incluyendo la piel, las membranas mucosas, inhalación, infusión intravenosa o contacto intraoperatorio²³⁵.

I.II.3.1.6. HIPERRELEASABILITY DE BASÓFILOS Y MASTOCITOS

En pacientes con enfermedades atópicas, como dermatitis atópica, alergia alimentaria, rinitis alérgica o asma alérgico, los basófilos de estos pacientes muestran un incremento de la *hiperreleasability* comparado con los basófilos de pacientes normales controles^{187, 273}. Dada la gran prevalencia de atopia en pacientes con AI, una interesante hipótesis es que los mastocitos o los basófilos de los pacientes con AI, tengan una mayor *releasability*²⁴³. No obstante no se ha podido demostrar que la liberación de mediadores que se produce en la AI sea debida a una "*hiperreleasability*" o mayor facilidad para la liberación de mediadores por parte de basófilos o mastocitos. Así cuando se ha hecho intradermoreacción con morfina (secretagogo de los mastocitos), en pacientes con AI y normales, no se ha encontrado diferencias significativas en las áreas de habón y eritema producidas¹⁵⁴. Tampoco se ha encontrado diferencias entre pacientes con AI y no atópicos, en la liberación espontanea de histamina o la producida por anti-IgE en basófilos³⁰⁸.

I.II.3.1.7. MODULACIÓN DE CITOQUINAS DE LA RELEASABILITY DE MASTÓCITOS Y BASÓFILOS

Basófilos y mastocitos expresan receptores para varias citoquinas, especialmente los basófilos^{61, 221}. Por otra parte varias citoquinas tienen una profunda influencia sobre los basófilos. La IL-3 sobre todo y también aunque menos intensamente otra citoquinas como la IL-5, la IL-1, el IF- γ , aumentan la respuesta de los basófilos a varios secretagogos, así como la liberación de varios mediadores, tanto la histamina como el LTC₄¹⁸⁷. Por otra parte el SCF aumenta la liberación de histamina en mastocitos y basófilos.

Es tentador especular que los efectos de una o varias citoquinas, aumentando la *releasability* de mastocitos y basófilos, pueden ser los responsables de alguno de las causas de AI. Sin embargo la *releasability* de

basófilos y mastocitos está controlada de forma compleja por varios factores, tales como el control genético, la edad, factores ambientales , lo cual hace difícil que citoquinas circulantes o la simple exposición local pueda ser la explicación total o única de un hipotético aumento de la *releasability* de mastocitos y basófilos ¹⁸⁷.

I.II.3.1.8.MAYOR SENSIBILIDAD DEL ORGANO DIANA A LOS MEDIADORES

No se ha evidenciado que exista una mayor sensibilidad del órgano diana a los mediadores de los mastocitos. En un estudio no se encontró que los pacientes con AI difirieran de una manera significativa, de pacientes atópicos y con urticaria crónica, en su reactividad cutánea a varios mediadores de los mastocitos, tales como el LTD4 (Leucotrieno D4), el PAF (factor activador plaquetario) e histamina ¹²¹.

I.II.3.2.OTROS MECANISMOS DIFERENTES A LA ACTIVACION DE MASTOCITOS O BASOFILOS

I.II.3.2.1.ACTIVACION DEL COMPLEMENTO

Es sabido como la activación del complemento puede generar fracciones del mismo con capacidades de producir liberación de mediadores desde los basófilos y mastocitos, así como con propiedades intrínsecas vasodilatadoras, broncoconstrictoras, y constrictoras del músculo liso ^{30, 338}. Son las llamadas anafilotoxinas. En un caso descrito de **anafilaxia idiopática** ³²², los episodios de anafilaxia se acompañaban de deplección del complemento a la hora o a las 6 horas del comienzo del cuadro. A los 8 meses tras el ataque los niveles de C2 y C4 hemolíticos permanecían bajos, mientras que los niveles de proteínas de las mismas fracciones del complemento estaban normales. Todo ello sugería la presencia de un complemento inestable. Sin embargo en una de las ultimas series de AI de la Northwersten University ³⁵⁴ en 15 de 175 pacientes se descubrieron niveles levemente bajos de complemento, pero no se encontraron diferencias en las manifestaciones clínicas con los pacientes de la misma serie con niveles del complemento normales, haciendo pensar a los autores que los episodios de AI no se relacionaban con los descensos del complemento.

I.II.3.2.2.PRESENCIA DE QUININAS

Los cuadros de AI-A tienen semejanza con el angioedema producido por inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ²³⁰. Una explicación sugerida para explicar el angioedema producido por los IECA es que estos inhiben la degradación de las quininas, con lo que se produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y angioedema ²⁵⁴. Es posible que las quininas puedan ser responsables de algunos casos de AI-A ²⁴⁰.

I.II.3.3. PROBLEMAS RELACIONADOS O NO RESUELTOS DE LA PATOGENIA DE LA ANAFILAXIA IDIOPÁTICA

Es decir los mecanismos patogénicos de la AI permanecen elusivos, a pesar de las varias hipótesis que han sido comentadas. Sin embargo estos estudios suelen ser únicos, y otros autores o grupos no han ensayado otros diseños. Por otra parte no se ha establecido si los diversos parámetros estudiados aparecen representados de manera diferente entre los distintos subtipos de AI.

Por otra parte otras posibles etiologías, que se han descrito recientemente como causas de enfermedades relacionadas o de anafilaxia de causa desconocida, no han sido estudiadas, de forma sistemática, en los casos de AI. Así la presencia de autoanticuerpos contra la el FcεRI de mastocitos y basófilos, que son responsables de algunos casos de urticaria crónica idiopática ¹³⁴, puede jugar un papel etiológico en una enfermedad en la que se sospecha que los mastocitos juegan un papel importante. Asimismo Audicana ¹⁷¹ ha descubierto que la hipersensibilidad al *anisakis simplex* fue la causa responsable de varios casos de anafilaxia de causa desconocida. Dada lo reciente de esta comunicación no se ha estudiado el papel de la hipersensibilidad al *anisakis simplex* entre los pacientes con AI. Tampoco se ha estudiado de manera sistemática y extensa el papel de determinados agentes etiológicos conocidos como causa de anafilaxia de origen inadvertido como el látex, o los β-lactámicos.

Como ha quedado dicho ha sido descritas altas prevalencias de atopia (43%-53%) y urticaria (22-38%) entre los pacientes con AI ^{74, 231, 354}. Una pregunta no contestada es la razón o razones por la que algunos pacientes con atopia y urticaria desarrollan episodios de AI, y otros no. Sería pues interesante establecer que factores de riesgo hacen que un paciente

con atopia o urticaria desarrolle cuadros de AI. Es probable que el reconocimiento o identificación de estos factores pueda arrojar luz sobre los mecanismos de desencadenamiento de los episodios de **anafilaxia idiopática**.

I.II.4.DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Al ser la AI un diagnóstico de exclusión es muy importante descartar enfermedades que pueden simular **anafilaxia** y causas de **anafilaxia** no evidentes (Tabla III)

I.II.4.1.ANAFILAXIAS DE CAUSA NO EVIDENTE

En un gran número de casos la relación entre los episodios de **anafilaxia** y el agente responsable es evidente. Pero en otros casos la causa no es tan explícita. Por ello es necesario descartar causas reconocidas de **anafilaxia** entre los pacientes con AI:

I.II.4.1.1.ANAFILAXIA POR ROTURA DE QUISTE HÍDATIDICO

La hidatidosis es una infección causada por larvas de varias especies de *echinococos*. En el área mediterránea el parásito responsable es el *echinococcus granulosus*. Los síntomas de la infección se desarrollan cuando el quiste origina problemas de espacio por su gran tamaño, dando en el hígado dolor abdominal y colestasis, y en el pulmón dolor pleurítico y tos. El cuadro de **anafilaxia** se produce por la ruptura o por la pérdida episódica de un quiste hidatídico, pudiendo también producir tal contingencia prurito, urticaria, fiebre, eosinofilia y en casos muy severos **anafilaxia fatal**²²².

El diagnóstico de esta entidad empieza a sospecharse ante la existencia de una imagen quística única o múltiple⁹⁵ en una radiografía de tórax, en una ecografía o tomografía axial computarizada del hígado, con la característica arena hidatídica en áreas dependientes²²⁵. El diagnóstico específico puede realizarse por aspiración guiada con tomografía axial, con pretratamiento con albendazol durante un mes, para evitar complicaciones derivadas de la ruptura del quiste; y con métodos serológicos. En cuanto a estos últimos la IgE específica para *echinococco* supera a las técnicas clásicas de hemaglutinación, aglutinación y fijación de complemento que

detectaban anticuerpos IgG e IgM ¹⁰⁷. Los tests serológicos son positivos en el 60 al 90% de los casos, siendo muy útiles cuando son positivos ya que la reactividad cruzada con otros cestodos de estas pruebas, no invalida el diagnóstico dada las características clínicas de la enfermedad producida por este parásito ²⁴⁷.

1.II.4.1.2.ANAFILAXIA POR ANISAKIS SIMPLEX (AK)

El AK puede producir cuadros de anafilaxia recurrente en pacientes que ingieren pescado infectado por el mismo ¹⁷. Dichos episodios de anafilaxia tienen la peculiaridad de que el paciente puede tolerar el pescado entre los episodios. Para llegar al diagnóstico el grupo de Vitoria recomienda la presencia de una historia de episodios recurrentes de anafilaxia o urticaria a las varias horas de la ingesta del pescado, con pruebas cutáneas negativas a pescados, pero si pruebas cutáneas positivas y una IgE específica positiva a AK ^{18, 251}.

1.II.4.1.3.ANAFILAXIA POR AGENTE NO SOSPECHADO

Como ha quedado explicado en la sección 1.II.3.1.5. de patogenia, diversos agentes no reconocidos o no sospechados por el paciente o el médico, tales como alimentos ³¹², medicamentos ¹¹ o látex ¹⁹⁴ pueden ser responsables de cuadros de anafilaxia, que pueden ser etiquetados erróneamente de AI. Por tanto es necesario descartar sistemáticamente esta posibilidad en los pacientes con AI.

1.II.4.1.4.SÍNDROME DE MUNCHAUSEN Y ANAFILAXIA FACTICIA

Este término describe a pacientes que usan de forma indebida servicios de urgencias. Este síndrome aparece en países donde el acceso a los servicios sanitarios es libre. Generalmente aparece en pacientes jóvenes, con diversos problemas psiquiátricos. En algunos casos los pacientes pertenecen a profesiones sanitarias y suelen ser reacios a la atención psiquiátrica.

Así en el síndrome de *Münchaussen* se ha descrito en pacientes que ingieren deliberadamente productos o agentes a los cuales el paciente sabe que tiene hipersensibilidad, tales como aspirina o nueces ¹²⁸.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE ANAFILAXIA IDIOPÁTICA

1. ANAFILAXIAS DE CAUSA NO EVIDENTE

- Anafilaxia por rotura de quiste hidático
- Anafilaxia por *anisakis simplex*.
- Anafilaxia por agentes no sospechados: medicamentos, alimentos, látex...
- Síndrome de Münchausen y anafilaxia facticia

2. ENFERMEDADES QUE SIMULEN ANAFILAXIA

- Flush
 - ☐ Flush emocional
 - ☐ Flush menopáusico
 - ☐ Flush por alcohol
 - ☐ Flush por sustancias exógenas
 - ☐ Flush por tumores: VIPoma, Carcinoma medular de tiroides, Feocromocitoma, Síndrome carcinoide
 - ☐ Flush de la epilepsia autónoma
 - ☐ Flush idiopático
- Síndrome del restaurante
 - ☐ Glutamato monosódico
 - ☐ Escombroidosis
- Síndromes por producción endógena de histamina
 - ☐ Matocitosis
 - ☐ Leucemias basófila y promielocítica
- Angioedema por déficit de C1-inhibidor esterasa
- Angioedema por inhibidores de la ECA
- Síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizada
- Manifestaciones sistémicas de la urticaria a frigore
- Otras causas de shock, que el shock anafiláctico: hipovolémico, cardíogenico, distributivo y obstructivo
- Síncope vasovagal
- Enfermedades psiquiátricas:
 - ☐ Ataques de pánico
 - ☐ Síndrome de disfunción de la cuerda vocal
 - ☐ Trastornos de somatización

Tabla IV. Diagnóstico diferencial de anafilaxia idiopática

I.II.4.2.ENFERMEDADES QUE PUEDEN SIMULAR ANAFILAXIA

I.II.4.2.1.REACCIONES DE FLUSHING

El fenómeno del *flushing* se produce por una vasodilatación transitoria, debida a factores emocionales, autónomos o endocrinos; así como a la acción directa de sustancias químicas vasoactivas sobre los vasos sanguíneos dérmicos³⁴⁸. Afecta de modo característico a la cara, porción superior del tronco y áreas epigástricas, afectando raramente a otras áreas como las nalgas. Las reacciones de *flush* generalmente se observan con mayor frecuencia en la cara, debido a que los vasos cutáneos

son más frecuentes en esta área y a que el control neural del músculo liso vascular en la cara es más vasodilatador que vasoconstrictor⁶⁸. Puede producirse por varias causas, tales como:

I.II.4.2.1.1.FLUSHING EMOCIONAL

I.II.4.2.1.2.FLUSHING MENOPAUSICO Y POSMENOPAUSICO

I.II.4.2.1.3.FLUSHING INDUCIDO POR EL ALCOHOL

Se trata de una respuesta anómala al alcohol³⁴⁹, especialmente frecuente en chinos y japoneses, asociada a diferencias genéticamente determinadas en los isoenzimas de la deshidrogenasa del alcohol y aldehído. Los síntomas sólo aparecen cuando la alcoholemia supera un cierto umbral.

Este cuadro debe diferenciarse del *flushing* inducido por bebidas alcohólicas fermentadas, tales como el jerez o la cerveza, que llevan sustancias vasoactivas como la histamina y la tiramina. También la ingesta del alcohol, expuesto a diversas sustancias químicas industriales, da lugar a un síndrome por aldehídos, caracterizado por *flushing* intenso, y a veces a urticaria y prurito. Por otra parte algunos diabéticos tratados con clorpropamida o tobultamida presentan un *flushing* facial tras la ingesta de alcohol. Este fenómeno se hereda de forma autosómica recesiva. También se produce un *flushing* con el alcohol, cuando este se toma con los fármacos antabús y el metronidazol. La dermatitis de contacto alérgica debida al sulfuro de tetrametiluram, que se emplea en la goma, algunos jabones y como fungicida, puede exacerbarse con la ingestión del alcohol.

I.II.4.2.1.4.FLUSHING INDUCIDO POR DIVERSAS SUSTANCIAS

El glutamato monosódico es el responsable del síndrome del restaurante chino. Se comentará más adelante en la sección del síndrome del restaurante (Sección I.II.4.2.2.). La capsaicina que viene contenido en la guindilla puede inducir *flushing*, así como el nitrito sódico que se añade a productos cárnicos curados, como las salchichas de frankfurt.

III.4.2.1.5.FLUSHING POR FARMACOS

La mayoría de los fármacos vasodilatadores como los nitritos pueden causar vasodilatación. La vancomicina produce el síndrome del cuello rojo tras su infusión endovenosa rápida ⁸⁶ .,

III.4.2.1.6.FLUSHING DE TUMORES ENDOCRINOS

- Síndrome de Zollinger-Ellison. ²⁰³
- Flushing del Carcinoma Medular de Tiroides ²⁶⁴
- Síndrome Carcinoide: Las manifestaciones del síndrome incluyen la clásica tríada de flushing, diarrea y enfermedad valvular cardíaca, siendo menos común las telangiectasias, la lacrimación excesiva, el edema facial, las lesiones habonosas, el prurito, los sibilantes, y la hipotensión paroxística. Estos síntomas se manifiestan en forma episódica y en algunos casos el *flush* puede durar de horas a días. La medición del ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA), un metabolito de la serotonina, es la prueba diagnóstica más útil. En el 75% de los pacientes con el síndrome se detectan niveles por encima de 15 mgr en orina de 24 horas. A veces el tumor no puede convertir el triptofano en serotonina, por pérdida de las enzimas correspondientes, y por tanto no formar 5-HIAA, con lo cual este no se encuentra en la orina. En este caso la determinación de la serotonina en orina dará el diagnostico, ya que las células renales contienen las enzimas encargadas de la obtención de la serotonina ¹⁵¹
- Vipoma ¹⁵¹.
- Feocromocitoma: Las crisis hipertensivas son las que pueden confundirse con un episodio de **anafilaxia**. Los paroxismos pueden ser muy frecuentes o en intervalos de semanas o meses. Son bruscas en el comienzo, y pueden durar de minutos a horas o más. En la crisis puede aparecer cefalea, palpitaciones, sudoración profusa, aprehensión, dolor torácico o abdominal, náuseas o vómitos. Tanto rubefacción como palidez pueden acompañar a la crisis. La presión arterial está elevada en límites alarmantes. El paroxismo puede ser desencadenado por cualquier actividad que desplace los contenidos abdominales. Esta respuesta con *flushing*

se ha asociado a los feocromocitomas productores de adrenalina ⁶⁸. El diagnostico se establece por la demostración de una excreción incrementada de catecolaminas o metabolitos de las catecolaminas. Generalmente la recogida de una orina de 24 horas, y la dosificación en la misma del ácido vandil-mándelico, o de metanefrinas, o de catecolaminas libres es suficiente para el diagnostico. La realización de dos de estas tres determinaciones aumenta la seguridad del diagnóstico. En la gran mayoría de los casos los niveles en orina de catecolaminas libres, de metanefrinas y del ácido vandil-mandélico están elevadas más de tres veces el valor normal ¹⁷¹.

La presencia de prurito, o de urticaria o angioedema, con la ausencia de hipertensión, y el no aumento de las catecolaminas o sus metabolitos en la orina de 24 horas orientarán al diagnostico de un episodio de anafilaxia, si este episodio pudiera confundirse con una crisis hipertensiva de un feocromocitoma.

I.II.4.2.1.7 FLUSHING DE LA EPILEPSIA AUTONÓMA:

Estos pacientes se presentan con episodios transitorios de descargas autonómicas paroxísticas, que producen hipertensión, taquicardia o *flush*. El diagnostico se debe considerar en todos los pacientes con una historia de *flushing* y episodios de pérdida de conciencia u otro signo que sugiera epilepsia.

I.II.4.2.1.8. FLUSHING IDIOPATICO

Dos grupos de trabajo han descrito un grupo de 11 y 10 pacientes respectivamente ^{5, 97}, que manifiestan episodios recurrentes de *flushing*, asociados a síntomas gastrointestinales, respiratorios o cardiológicos de diferente intensidad y en los que a pesar de un estudio extenso no se llega a establecer el origen. En estos pacientes existe un predominio del sexo femenino (más de los 2/3), y se observan que son jóvenes o están en la edad media de la vida. La duración de los síntomas es grande, de más de 7 años de duración en las 2 series. Entre los enfermos de Friedman ⁹⁷ el 50% de los pacientes trabajaban en trabajos relacionados con la salud.

Los síntomas primarios son el flush con su distribución típica (cara, cuello, tórax en algunos y menos frecuentemente en área epigástrica), con un gran porcentaje de dolor abdominal o diarrea, después de los ataques de *flushing*. Otros síntomas o signos menos frecuentemente informados por estos grupos son: urticaria o hinchazón facial, eritema, hipotensión, y síntomas respiratorios varios. Cuando los ataques de *flush* fueron contemplados por algún médico del grupo de *Friedman*⁹⁷ no se objetivó la afectación generalizada de la rubefacción, ni la urticaria, ni la presencia de sibilantes.

Un 86% de los enfermos de *Friedman*⁹⁷ tuvieron manifestaciones psiquiátricas etiquetadas de desordenes de somatización, sin que se pudiese establecer si el desorden psiquiátrico es secundario a la repercusión psicológica de una enfermedad recurrente y de larga duración, o bien es una manifestación primaria que hace exagerar y magnificar los síntomas de *flushing* a los pacientes. Los enfermos de *Aldrich*⁵ no tuvieron valoración psiquiátrica.

El 40% de los pacientes de *Friedman* tuvieron pruebas cutáneas positivas a algunos de los neuroalérgenos probados, uno de ellos tuvo un cuadro cutáneo tras toma de alimentos, y otro tuvo 1 episodio anafiláctico tras toma de alimentos. En total un 50% de pacientes tuvieron enfermedades atópicas, prevalencia de atopia mayor que el de la población general del área geográfica del autor.

Entre y durante los episodios de *flush* no hubo incremento de la histamina plasmática en los pacientes de *Friedman*⁹⁷. En los enfermos de *Aldrich*⁵ se hicieron determinaciones de multitud de hormonas, neuropéptidos, prostaglandinas y serotonina con ácido hidroxí-indol-acético. Las anomalías bioquímicas de estos pacientes no fueron consistentes. En 4 pacientes (36%) hubo elevación de la serotonina u otros neuropéptidos. Dos pacientes tuvieron elevaciones de la sustancia P que retornaron a la normalidad después del tratamiento con el análogo de la somatostatina SMS 201-995. Otro paciente tuvo elevación del VIP, que no volvió a la normalidad después de tratamiento con el análogo de la somatostatina. Otro paciente tuvo elevación de la Prostaglandina E2, motilina, SRIF y Sustancia P en diferentes momentos.

En general alguno de los enfermos de *Aldrich*⁵ parecen tener un curso más severo y con mayor afectación vascular (hipotensión o pérdida de conciencia) que los enfermos del grupo de *Friedman*⁹⁷. Llama la atención la gran frecuencia de aparición de los episodios. En el 60% de los pacientes de *Friedman*⁹⁷ la frecuencia es diaria y en los que menos (el 20%) de 2 a 4 episodios por mes.

A diferencia de los pacientes con el Síndrome Carcinoide la respuesta al análogo de la Somatostatina SMS 201-995 es pobre (sólo mejoría o cese del cuadro en 2 de 6 pacientes). No obstante el Flushing Idiopático parece tener un curso benigno, aunque los síntomas parecen persistir durante años, aunque con menor frecuencia en la aparición de los episodios.

I.II.4.2.2.EL SÍNDROME DEL RESTAURANTE

Reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren a los minutos o a las 2 horas después de la ingesta de alimentos en establecimientos públicos. Entre los agentes causales descritos se encuentran alérgenos alimentarios, conservantes (metabisulfitos), mejorantes del sabor (glutamato monosódico), toxinas incluidas en los alimentos (escombroidosis). No hablaremos sobre los casos producidos por alergia alimentaria y por sulfitos, ya comentados en otras partes de esta tesis²⁹⁷.

Los síntomas producidos por el glutamato monosódico son múltiples, incluyendo: *flushing*, parestesias, dolor torácico, quemazón facial, mareo, sudoración, cefalea constrictiva bitemporal, palpitación, debilidad, náuseas y vómitos. Como es sabido el glutamato monosódico se encuentra en la comida china y el síndrome producido por esta sustancia se ha llamado síndrome del restaurante chino. También es añadido a la comida japonesa y del Sureste Asiático, así como las dietas hipocalóricas. El comienzo de los síntomas ocurre a los 10 a 20 minutos después de la ingesta de la comida, durando el episodio 20 a 30 minutos³⁰⁰. Para algunos autores el cuadro es debido a la estimulación del sistema nervioso periférico y es dependiente de la dosis.

Pescados y mariscos contaminados por diferentes toxinas pueden producir diferentes cuadros clínicos⁸⁴, que generalmente combinan síntomas gastrointestinales y neurológicos¹³⁷. Entre estos cuadros clínicos, uno de ellos la escombroidosis simula los síntomas producidos por la

histamina y es producido por la ingestión de peces, en mal estado, del orden de los escombroides. La enfermedad se caracteriza por *flushing*, urticaria, prurito generalizado, cefalea, mareo, quemazón de boca y garganta, calambres abdominales, náusea, vómitos y diarrea. En casos más severos puede aparecer broncoespasmo y distress respiratorio. Los síntomas comienzan entre pocos minutos a pocas horas del alimento ingerido, generalmente a la media hora. La duración media de la enfermedad es de 4 horas. Se cree que la escombrotóxina está formada por la histamina y otras sustancias termoestables relacionadas farmacológicamente con la histamina como la saurina. Tanto la histamina, como la saurina se produce por la acción de ciertas bacterias marinas, como el *Proteus morganii* y la *Klebsiella pneumoniae*, que contaminan la carne del pescado. La histamina y la saurina se produce por la decarboxilación de la histidina, lo cual ocurre de manera óptima entre 20 y 30 °C. El crecimiento bacteriano se previene por sustancias químicas o refrigeración. El diagnóstico se establece por mandar una muestra a un laboratorio que determine el aumento de la histamina o la presencia de saurina en el pescado ²⁹⁷. Se debe sospechar esta entidad cuando varios casos con las características descritas aparecen tras comer un mismo pescado, que generalmente es del orden de los escombroides, tales como el atún, el bonito o la caballa, los cuales pueden tener un sabor picante desagradable, metálico y tener un aspecto apanalado.

I.II.4.2.3.SÍNDROMES CON EXCESO DE PRODUCCIÓN ENDÓGENA DE HISTAMINA

4.2.3.1.MASTOCITOSIS

La Mastocitosis se caracteriza por una hiperplasia de mastocitos en la piel y otros órganos como el tracto gastrointestinal, médula ósea, ganglios linfáticos, hígado y bazo. Entre sus manifestaciones clínicas más características incluyen prurito, urticaria, *flushing*, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, inestabilidad vascular, cefalea y problemas neuropsiquiátricos. La patogenia de sus manifestaciones deriva de la acción del incremento de los mediadores de los mastocitos sobre los diferentes tejidos ²⁰⁷.

El diagnóstico de Mastocitosis, en un enfermo, se basa en la valoración conjunta de datos clínicos, datos de laboratorio y unos hallazgos histológicos típicos ²⁰⁸. Generalmente la mastocitosis se presenta con los

signos de la urticaria pigmentosa o afectando de forma difusa a toda la piel (mastocitosis cutánea diseminada). Sin embargo puede haber casos de mastocitosis sin afectación cutánea, presentándose con alguna de los síntomas o signos de afectación de otros órganos (úlceras inexplicables, hepatoesplenomegalia, afectación esquelética detectada por una gammagrafía o una radiografía óseas, cuadros de anafilaxia inexplicables o provocadas por alcohol, aspirina o infecciones, o episodios de *flushing* inexplicables.....). En pacientes con anafilaxia idiopática, a veces, puede evidenciarse un incremento de mastocitos de 2 o 4 veces con respecto a biopsia de pacientes sanos, debido a fenómenos de vasodilatación recurrentes ³⁴⁸. Sin embargo en tales pacientes no se debería realizar el diagnóstico de mastocitosis, ya que los hallazgos de la biopsia de la piel debe correlacionarse con los hallazgos macroscópicos típicos de la piel de la mastocitosis ⁹⁹. En estos casos las elevaciones en plasma u orina de 24 horas de la histamina, de los metabolitos en la orina de la PGD₂, del tromboxano B₂ en plasma y de la triptasa plasmática orientan hacia la mastocitosis con afectación sistémica, mientras estos mediadores deberían estar normales entre los episodios de anafilaxia idiopática ⁹⁶. No obstante existen casos aislados de pacientes con AI que tienen elevaciones de la histamina, y hay pacientes con mastocitosis que también pueden tener valores de histamina en el rango normal. La repetición de la dosificación de histamina en un porcentaje significativo resuelve el problema. Si todavía quedasen dudas una biopsia de la médula ósea sin la infiltración de los mastocitos de la misma, descartaría la presencia de una mastocitosis.

I.II.4.2.3.2.LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA Y LEUCEMIA BASÓFILA

También estos cuadros pueden producir episodios de **anafilaxia** o *flush* similares a los de la mastocitosis.

I.II.4.2.4.ANGIOEDEMA POR DEFICIT DE C1-INHIBIDOR

En sus diversos tipos este cuadro produce angioedema del tejido subcutáneo, de órganos del tubo digestivo y de la laringe, debido a un déficit del C1-inhibidor esterasa ². Esta enzima está encargada, entre otras funciones, de regular la actividad del complejo C1 y evitar una activación permanente y generalizada del complemento ²²⁷.

El angioedema del tejido subcutáneo puede afectar a miembros superiores e inferiores, genitales, cara y nalgas. El edema de los órganos

abdominales produce dolor abdominal continuo o cólico, sin diarrea ni fiebre, pudiendo llegar por hemoconcentración a un autentico shock. Solo en un 10% de los casos hay edema laríngeo, siendo su instauración lenta. El angioedema de este síndrome suele ser recurrente, no pruriginoso, no se asocia a manifestaciones de urticaria y puede exacerbarse con manipulaciones dentarias, traumatismos⁹⁴.

Ante la sospecha del síndrome se debe determinar la presencia del C4 en sangre, el cual debe estar bajo. La confirmación del diagnóstico y su posterior clasificación en alguno de los tipos descritos se realizan con determinaciones del Antígeno del C1-inhibidor, la actividad funcional del C1-inhibidor y la fracción del C1q del complemento; combinándose con la investigación de antecedentes familiares de angioedema y la presencia o no de enfermedades autoinmunes, linfoproliferativas o malignas^{100, 299, 371}.

1.II.4.2.5.ANGIOEDEMA POR INHIBIDORES DE LA ECA

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) pueden producir en un 0,1 a 0,2% de la población, cuadros de angioedema de la cara, labios, lengua, glotis y/o extremidades; llegando en algunos casos muy severos a producir obstrucción tan severa de la orofaringe o de la laringe que pueda llegar a producir la muerte²³⁰. El mecanismo de este efecto colateral, puede ser debido a la inhibición de la quininasa II, enzima idéntica a la enzima de conversión de la angiotensina. De esta manera se produce un aumento de las quininas, que como se saben participan en los procesos inflamatorios e inducen angioedema. El angioedema aparece la mayoría de las veces durante la primera semana de tratamiento, aunque hay casos esporádicos que ocurren tras un período más prolongado, aunque en este caso la causa puede ser multifactorial. El cuadro de angioedema se resuelve a los varios días de dejar el IECA. Se han descrito casos de angioedema idiopático exacerbados o agravados tras el inicio del tratamiento con los IECA.

1.II.4.2.6.SINDROME DE HIPERMEABILIDAD CAPILAR GENERALIZADA (SYSTEMIC CAPILLARY LEAK SYNDROME).

El síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizada (SHCG) es una rara enfermedad caracterizada por episodios cíclicos y repentinos de shock hipovolemico y edema generalizado, aparentemente debidos a una exagerada hiperpermeabilidad, que produce la rápida transferencia de

grandes cantidades de líquido y proteínas, desde el espacio intravascular hasta el compartimento extravascular ²¹⁸. Se han descrito casos de muerte por edema laríngeo o shock ⁷⁶ o de insuficiencia cardíaca en la fase de recuperación, al retornar los líquidos aportados al espacio intravascular. Hasta 1993 se habían descrito sólo 30 casos ^{16, 63, 76, 218, 369}.

Durante los ataques en el paciente se detecta hallazgos de laboratorio de hemoconcentración (el hematocrito puede llegar incluso a 80, la creatinina aumenta). Entre las crisis es típico encontrar en la mayoría de los casos un pico monoclonal generalmente IgG (25 de 28 casos donde se buscó) ^{59, 60, 369}. Los ataques son recurrentes con una asiduidad variable, entre meses a 1 semana, con una tendencia a ser progresivamente más frecuentes ¹⁶.

Para hacer el diagnóstico diferencial entre los episodios de SHCG, de los cuadros de anafilaxia recurrente, nos ayudará el carácter más paroxístico de la anafilaxia, que esta se acompaña frecuentemente de urticaria y/o eritema y la ausencia en la anafilaxia de la paraproteína monoclonal.

I.II.4.2.7. REACCIONES SISTÉMICAS DE LA URTICARIA A FRIGORE

Los pacientes con urticaria a *frigore* pueden experimentar reacciones sistémicas con hipotensión durante actividades como nadar, baños de agua fría... El diagnóstico se realizará ante una historia de episodios de urticaria tras exposición al frío y la prueba del hielo en aquellos cuadros de urticaria a *frigore* en los que esta prueba es positiva ³³⁹.

I.II.4.2.8. OTRAS CAUSAS DE SHOCK QUE EL SHOCK ANAFILÁCTICO

Clásicamente el shock se clasifica en 4 tipos, desde el punto de vista fisiopatológico: el shock hipovolémico, el shock cardiogénico, el shock obstructivo, y el shock distributivo ¹⁶⁵. Su valoración y monitorización debe realizarse en una Unidad de Cuidados Intensivos, lo que permitirá el diagnóstico diferencial ¹⁹².

I.II.4.2.8.1. SHOCK HIPOVOLÉMICO

Se produce una reducción primaria del volumen intravascular con caída del gasto cardíaco, con disminución del transporte y del consumo de oxígeno. Se caracteriza por los siguientes patrones hemodinámicos: presión

venosa central y presión capilar pulmonar disminuidas, con gastos cardíacos bajos y resistencias vasculares sistémicas altas.

I.II.4.2.8.2.SHOCK CARDIOGÉNICO

Se caracteriza por una alteración primaria de la bomba cardíaca, con disminución del gasto cardíaco por alteración de la función cardíaca. Generalmente la causa más frecuente es el infarto agudo de miocardio. El fracaso del ventrículo izquierdo se caracteriza por un gasto cardíaco bajo, la presión capilar pulmonar elevada, las resistencias vasculares sistémicas altas, con transporte, consumo y extracciones de O₂ altos.

I.II.4.2.8.3.SHOCK OBSTRUCTIVO

Desde el punto de vista fisiopatológico puede considerarse un shock cardiogénico, por lo que en algunas clasificaciones está incluido en este grupo. Las causas más frecuentes son el taponamiento cardíaco y el tromboembolismo pulmonar masivo. En los 2 casos existe una disminución del gasto cardíaco de causa extracardiaca, pero en el taponamiento la presión capilar pulmonar está elevada y en el tromboembolismo pulmonar masivo es normal o disminuido.

I.II.4.2.8.4.SHOCK DISTRIBUTIVO

Las causas más frecuentes suelen ser el shock séptico y el shock anafiláctico. En una primera fase el patrón es hiperdinámico caracterizado por vasodilatación periférica, alto gasto cardíaco, resistencias vasculares sistémicas, y precargas normales o generalmente bajas por la elevación de la capacitancia vascular. Si no existe tratamiento precoz se desencadena una segunda fase hipodinámica, semejante al shock hipovolémico con resistencias vasculares sistémicas altas y gasto cardíaco bajo, que puede acabar desarrollando un fracaso multiorgánico.

I.II.4.2.9. SÍNCOPES VASOVAGALES

Es uno de los cuadros más frecuentes con los que hay que hacer el diagnóstico diferencial ¹⁸⁹. Los síncope se caracterizan por la presencia de palidez, debilidad, sudor profuso, náusea, vómitos, bradicardia e hipotensión antes del desfallecimiento ³⁵⁰. El síncope puede aparecer por razones emocionales, de stress, o una inyección intramuscular dolorosa. La bradicardia puede ayudar a diferenciar la reacción vagal de los cuadros de

anafilaxia, aunque en fases tempranas del shock anafiláctico puede haber bradicardia ³⁶⁴. Las reacciones vasovagales generalmente no se acompañan de manifestaciones de urticaria.

I.II.4.2.10.ENFERMEDADES PSIQUIATRICAS

Las enfermedades psiquiátricas pueden simular los episodios de **anafilaxia**. Los cuadros pueden ser involuntarios como en los ataques de pánico o el síndrome de disfunción de la cuerda vocal o voluntarios como en el estridor de Munchausen.

I.II.4.2.10.1.ATAQUES DE PÁNICO

Los ataques de pánico pueden acompañarse de síntomas gastrointestinales, flush, taquicardia, y sensación de disnea ³⁵⁰. Los ataques de pánico y el stress pueden producir liberación de histamina, como sucede con pacientes que van ser sometidos a cirugía ^{138, 172}.

I.II.4.2.10.2.SÍNDROME DE DISFUNCIÓN DE LA CUERDA VOCAL

Este síndrome es debido a la aducción involuntaria de las cuerdas vocales obstruyendo la apertura glótica. El agrupamiento conjunto de las cuerdas vocales falsas produce obstrucción de la vía aérea superior durante la inspiración y la expiración. El resultado es la aparición de sibilantes y un estridor inspiratorio, con frecuencia de comienzo brusco. En algunas series hasta el 40% de los pacientes etiquetados como asma y que no respondan a tratamiento agresivo con medicación antiásmática tuvieron este cuadro ³⁶⁸. Este proceso no es voluntario ni consciente y por tanto no es facticio. La mayoría de los pacientes son habitualmente en mujeres entre 20 a 40 años, con una diferente variedad de trastornos psiquiátricos y muchas veces relacionados con la profesión sanitaria ^{223, 324}. El diagnóstico se realiza por rinolaringoscopia flexible viendo la aducción de las cuerdas vocales con una pequeña hendidura abierta en la glotis posterior con retorno a la normalidad en el período asintomático ^{106, 358}. Así mismo en las curvas de flujo volumen, durante el período sintomático, se evidencia una meseta en la parte de la inspiración de la curva, demostrándose de esta manera una obstrucción extra-torácica.

I.II.4.2.10.3. TRASTORNOS DE SOMATIZACIÓN

Choy ⁵⁷ describe 11 casos de pacientes con frecuentes y persistentes episodios que simulaban AI con varios síntomas cutáneos, laríngeos, respiratorios y digestivos, en los que no se hallaron signos objetivos que confirmasen los síntomas referidos por los pacientes y que no respondieron al régimen habitual con esteroides usados para los pacientes con AI. Algunos de dichos pacientes fueron sometidos a evaluación psiquiátrica, recibiendo el diagnóstico de desorden somatiforme indiferenciado. Las claves para el diagnóstico son la ausencia de datos objetivos y la falta de respuesta al tratamiento esteroideo. El diagnóstico de desorden somatiforme indiferenciado se basa en los siguientes criterios ⁹:

A. Una o más quejas físicas

B. Cualquiera de los puntos 1 o 2

1. Una evaluación adecuada no revela una enfermedad orgánica que justifique los síntomas del paciente
2. Si hay una enfermedad relacionada los problemas físicos o las consecuencias sociales u ocupacionales son desproporcionadas con lo esperare por los hallazgos físicos.
3. Los síntomas al menos duran 6 semanas.
4. El trastorno no aparece únicamente en el curso de otro trastorno somatiforme, de una disfunción sexual, de un trastorno del ánimo, de un trastorno por ansiedad, de un trastorno del sueño o de un trastorno psicótico.

I.II.5. TRATAMIENTO

I.II.5.1. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

De una manera empírica el grupo de *Patterson* ³⁵⁴ divide a la AI en **AI-frecuente (AI-F)** si el número de episodios que aparecen por año es igual o mayor de 6 al año; mientras que la AI es **AI-infrecuente (AI-I)** cuando los episodios son de menos de 6 al año. Esta división permite a

dicho grupo tratar a los pacientes con AI con esteroides de forma continúa o sólo tratar a estos pacientes cuando tienen los episodios agudos.

Por otra parte, el mismo grupo, en función de la respuesta al tratamiento preventivo de la AI con Prednisona, define a la AI como **corticodependiente** si los pacientes no pueden reducir la dosis de esteroides por debajo de una cierta dosis umbral, por debajo de la cual experimentan episodios de AI ³⁴⁷. Asimismo cuando la AI corticodependiente la dosis umbral es 60 mg a días alternos o 20 mg diarios de Prednisona la AI se define como **AI maligna** ²³⁸.

1.II.5.1.1. TRATAMIENTO DE LA AI-INFRECUENTE

En este caso sólo se trata los episodios agudos ²³⁹ con una dosis de 0,3 cc subcutáneo de una solución 1:1000 de adrenalina, la dosis convencional de un antihistaminico y 60 mg. de Prednisona por vía oral. Al paciente se le recomienda que en cuanto se administre dichos preparados acuda con la mayor brevedad posible a un centro de urgencia o pida recomendaciones de su médico habitual. También al paciente se le comenta que la Adrenalina a administrar sea en un dispositivo que ya la lleva precargada para facilitar su administración y se le enseña el procedimiento de administración de la misma.

1.II.5.1.2. TRATAMIENTO DE LA AI-FRECUENTE

En este caso el grupo de *Chicago* recomienda un tratamiento preventivo para evitar la recurrencia de los episodios ²³⁹. El régimen comienza con la administración de 60 a 100 mg de Prednisona oralmente durante una semana o hasta que los síntomas se controlen. A partir de ese momento las dosis de Prednisona se transforman a una dosis a días alternos de 60 a 100 mg de Prednisona, y se intenta disminuir a un ritmo de 5 a 10 mg por mes o 15 días. Al mismo tiempo se administra dosis convencionales de un antihistaminico (por ejemplo Hidroxicina 25 mg /8 horas) y Sabutamol 2 mg cada 8 horas por vía oral.

Si los enfermos que están recibiendo este tratamiento crónico tienen un episodio agudo de **anafilaxia** mientras se está disminuyendo las dosis de Prednisona, dicho episodio agudo se trata como se describe para los episodios agudos de la AI-infrecuente. Una vez resuelto el episodio se

reajusta la dosis de Prednisona a una dosis a días alternos mayor que la tenía el paciente cuando sufrió el episodio agudo ²³⁰.

En la gran mayoría de los casos la Prednisona consigue reducir la frecuencia de episodios y visitas a Urgencias, entrando en remisión o consiguiendo que los episodios de AI sean infrecuentes. Solo una minoría necesita dosis altas o de mantenimiento para controlar la actividad de la enfermedad ²³⁰.

1.II.5.1.3. TRATAMIENTO DE LA AI CORTICODEPENDIENTE Y MALIGNA

Para aquellos pacientes en que los esteroides no se pueden bajar a partir de una determinada dosis umbral, los investigadores de la Northwersten University recomiendan el uso del Ketotifeno ^{190, 316}, aprovechando sus propiedades como estabilizador de la membrana de los mastocitos ¹⁹⁰ y con el objetivo de conseguir una reducción significativa de las dosis de esteroides. En algunas publicaciones del grupo de la NU también utilizaban con los mismos fines el cromoglicato oral, asegurando la efectividad del mismo ³¹⁶. Sin embargo en una reciente publicación del mismo grupo el cromoglicato oral fue incapaz de disminuir la actividad de la enfermedad en los enfermos que lo recibieron ¹⁶⁸.

El Ketotifeno se ha usado en la AI corticodependiente y en la AI maligna ^{80, 316, 356}, al parecer con una gran efectividad, ya que en algunos pacientes consigue retirar los esteroides ^{168, 239}. En el caso del Ketotifeno los autores recomiendan comenzar con una dosis de 2 mg cada 8 horas, esperar 4 o 8 semanas a que se produzca el efecto del Ketotifeno, y entonces comenzar a disminuir la Prednisona a dosis de 5 a 10 mg mensuales. Si hay un episodio de AI mientras se está bajando la Prednisona se trata igual que un episodio de AI-frecuente. Si ocurren episodios de AI mientras se está recibiendo Ketotifeno, se sube el mismo a una dosis de 2 mg cada 6 horas ³⁵⁶. Los autores de manera arbitraria consideran que el Ketotifeno no es efectivo cuando no consigue disminuir la dosis de esteroides en menos de un tercio de la dosis habitual, y después de haberlo utilizado hasta 12 o 14 meses ⁸⁰. Por el contrario si el Ketotifeno ha conseguido que los esteroides no sean necesarios se puede intentar su reducción y eliminación a una velocidad de 2 mg por semana. Si en el curso de esta reducción se produce un episodio de AI se trata este con Prednisona de la manera ya descrita y se reinstituye el Ketotifeno a la dosis

anterior que controlaba el cuadro de AI, disminuyendo luego la Prednisona lo más rápidamente posible ³⁵⁶.

A pesar de la gran efectividad de los esteroides para la AI descrita por el grupo de *Chicago*, en otra serie de AI de un grupo diferente, *Yocum* ³⁶⁰ encuentra que los pacientes con episodios frecuentes de AI, tanto si toman esteroides como si no los reciben, muestran una tendencia a la mejoría dada la tendencia de la enfermedad hacia la remisión. Dado pues los resultados contradictorios de ambos grupos sería necesario las aportaciones de otros autores, para establecer el papel definitivo de los esteroides en la prevención de los episodios de AI.

I.II.6.PRONÓSTICO

Los diversos autores que han publicado sobre AI dan unos porcentajes de remisión en sus series entre el 60% ¹⁵⁹ o el 64% ²³¹ o el 65% ⁷⁴. No obstante si sumamos en estas series al número de remisiones, el número de pacientes en los que el número de episodios de AI disminuyó, la cifra de pacientes que mejoraron su curso clínico es mucho mayor: el 86% en el caso de *Orfan* ²³¹, y del 85,7% en el caso de *Khan* ¹⁵⁹. Todo ello confirma que la AI es una enfermedad con tendencia a la remisión en la mayoría de los pacientes de forma espontánea y en otros facilitada por el tratamiento esteroideo. La remisión se entiende según la terminología de *Wiggins* ³⁴⁵ que exige para considerar un paciente en remisión la ausencia de episodios de AI durante 1 año, y que en este año no haya recibido esteroides.

Por otra parte el mantenimiento de la remisión aparece en la serie de *Wong* ³⁵⁴, con un porcentaje del 93%, lo que parece indicar que la remisión es persistente en la mayoría de los pacientes.

También sería necesario conocer la experiencia de otros grupos, aparte de los comentados, que confirmen o reproduzcan las conclusiones del curso clínico de la enfermedad aportado por estos grupos.

II. RAZON DE SER DE LA TESIS

A pesar de que las primeras series de AI fueron diagnosticadas ya hace casi 20 años, solo 4 grupos han publicado su experiencia ^{73, 154, 159, 175}, pero sólo uno de ellos, el grupo de la NU, es el que ha publicado de manera sostenida sobre esta entidad y el que ha aportado la mayoría de los conocimientos que se tiene sobre la misma ³⁴⁶. No existe, por otra parte, ninguna serie europea sobre esta entidad, a excepción de los 4 casos de Olalde ²²⁴. Así pues parece necesario las aportaciones y la experiencia de otros grupos, en ámbitos geográficos alejados de los Estados Unidos, como puede ser nuestro hospital, que aporten sus conocimientos y hallazgos sobre esta entidad, en aspectos relacionados con las características clínicas, el curso y pronóstico de la enfermedad, o las características peculiares que pueda revestir la enfermedad urticarial y atópica en los pacientes con AI. Es decir se trataría de describir como es la AI en nuestro medio.

Por otra parte los pacientes con AI han sido divididos en AI-G y AI-A. Dicha división se basa en la persistencia en el tiempo de un mismo modelo de presentación clínica ²⁴⁰. Esta persistencia en la diferente configuración de los signos y síntomas de ambas entidades pueden deberse a la presencia de diferentes características clínicas en ambos subtipos, posible correlato de diferentes patogenias. Sin embargo no se ha estudiado de manera sistemática e intencionada si existen estas diferencias clínicas entre ambos subtipos de AI. La hipótesis a comprobar, de esta parte de la tesis, sería que los pacientes con AI-G y con AI-A son diferentes.

Asimismo se han descrito altas prevalencias de atopia (43%-53%) y urticaria (22-38%) entre los pacientes con AI ^{74, 231, 354}. Otra pregunta no contestada es la razón o razones por la que algunos pacientes con atopia o urticaria desarrollan episodios de AI, y otros no. El estudiar si diferentes características clínicas se distribuyen de manera diferente entre ambos grupos podría dar pistas sobre los mecanismos patogénicos que hacen que pacientes con urticaria o atopia tengan AI. Sería pues interesante establecer que rasgos o variables clínicas hacen que un paciente con atopia o urticaria desarrolle cuadros de AI. La hipótesis para este estudio, sería que los pacientes atópicos y aquellos con urticaria son diferentes, en diversas características clínicas, cuando se les compara con pacientes con atopia y urticaria que también tienen al mismo tiempo AI.

Los mecanismos patogénicos de la AI permanecen elusivos, a pesar de que varias hipótesis han sido probadas. Una de las teorías patogénicas

en que más insisten los autores, que teorizan sobre AI, es que en estos pacientes la liberación espontánea de mediadores que se produce en la AI es debida a un aumento de la *releasability* de mastocitos y basófilos. Sin embargo esta hipótesis no se ha demostrado en varios estudios ^{154, 308}. No obstante, estos estudios suelen ser únicos, no se han realizado otros estudios que valoren la *releasability* ensayando otros diseños y por fin no se ha establecido si la *releasability* es diferente en pacientes con AI-A o AI-G. En consecuencia nos parece interesante estudiar si la *releasability* de mastocitos de la piel está incrementada en pacientes con AI, y saber si esta es diferente en pacientes con AI-A y AI-G.

Por otra parte otras posibles etiologías, que se han descrito recientemente como causas de anafilaxia de causa desconocida o causantes de enfermedades relacionadas con la AI, no han sido estudiadas de forma sistemática en los casos de AI. Así se ha encontrado que la presencia de autoanticuerpos contra la el FcεRI de mastocitos y basófilos pueden ser responsables de algunos casos de urticaria crónica idiopática ¹³⁴. Por otra parte Audicana ¹⁷ ha descubierto que la hipersensibilidad al *anisakis simplex* fue la causa responsable de varios casos de anafilaxia de causa desconocida. En consecuencia, podía ser interesante estudiar el papel etiológico de estos 2 factores en el desencadenamiento de los cuadros de AI.

III.OBJETIVOS

III.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Establecer si existen diferencias clínicas, inmunológicas y analíticas que permitan justificar y en consecuencia establecer la clasificación de AI en AI-A y AI-G.
2. Estudiar la respuesta de los mastocitos cutáneos a la codeína en los pacientes con AI y sus subtipos, como medio de valorar si existe un aumento de la "*releasability*" de los mastocitos en los pacientes con AI.

III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

III.2.1. OBJETIVOS EPIDEMIOLÓGICOS

1. Establecer la prevalencia de **Anafilaxia idiopática** dentro de nuestra serie de pacientes con **anafilaxia** de cualquier causa.
2. Definir las características clínicas de los pacientes de nuestra serie de AI, y más concretamente las características relacionadas con el curso clínico y pronóstico de la enfermedad, y con la presencia de la enfermedad atópica y urticarial.
3. Establecer que rasgos o características clínicas predisponen a que algunos pacientes con atopia y urticaria tengan mayor riesgo de tener episodios de AI.

III.2.2. OBJETIVOS ETIOLÓGICOS

4. Estudiar el papel etiológico en la AI de la hipersensibilidad inmediata al *anisakis simplex* y de los autoanticuerpos contra el receptor Fc ϵ RI de mastocitos y basófilos, en este último caso mediante el *screening* con pruebas cutáneas al suero autólogo.

IV. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

IV.1.DISEÑO DEL ESTUDIO Y PACIENTES

IV.1.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Para establecer si está justificada una clasificación de la AI entre AI-G y AI-A se valoró si los diferentes aspectos clínicos, analíticos e inmunológicos se distribuían de manera diferente entre estos 2 subgrupos de AI.
2. Para estudiar si la *releasability* de los mastocitos de los pacientes con AI está aumentada se valoró la misma en un grupo de pacientes con AI, y en varios grupos de controles formados por personas sanas, con atopia o urticaria. Para ello se valoró la respuesta cutánea a la codeína, que se ha descrito como un medio simple y sencillo de medir la capacidad de liberación de mediadores de los mastocitos cutáneos⁶⁶. La respuesta cutánea a la codeína en 27 pacientes con AI fue comparada con la respuesta obtenida en 10 controles sanos, en 16 pacientes con urticaria idiopática y en 18 pacientes atópicos, intentando determinar si la respuesta a la codeína es similar o diferente en los pacientes con AI a la respuesta obtenida en los controles. En los mismos grupos de pacientes se estudió la respuesta a la histamina, para controlar que la respuesta a la codeína no estuviese mediada por la histamina liberada por la codeína. También el estudio de la respuesta a la histamina sirvió para valorar si existe en pacientes con AI una mayor respuesta del órgano diana a la histamina, y si esta respuesta es similar o diferente a la que aparece en la urticaria, entidad en la que se ha descrito un aumento de la respuesta a la misma¹⁶⁹.

IV.1.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

IV.1.2.1. OBJETIVOS EPIDEMIOLÓGICOS

1. Para saber la prevalencia de la AI, entre los pacientes con cuadros de anafilaxia de cualquier causa, que habían asistido a nuestra consulta, realizamos un estudio retrospectivo de todas aquellas pacientes que habían sido diagnosticados de anafilaxia, entre Enero de 1994 a Julio de 1994. El número de historias revisadas fue de 3563.
2. Para establecer las características clínicas, que aparecen en los pacientes con AI se realizó un estudio transversal descriptivo de todos los pacientes que han sido diagnosticados en la consulta de Alergia del Hospital General de Albacete de AI, durante los años 1990 a 1995. En total se presentan 81 pacientes. A

estos mismos pacientes se les ha seguido desde su diagnóstico, a fin de establecer su curso clínico y la persistencia de los episodios de **anafilaxia**.

3. Para saber si la prevalencia de **atopia** en nuestra serie de **AI** es mayor a la que se encuentra en la población general del área de Albacete, comparamos la presencia de **atopia** en nuestra serie de **AI**, con la prevalencia de **atopia** encontrada en la población general de Albacete ciudad. Los datos de **atopia** de la ciudad de Albacete proceden de una muestra representativa de la misma, de pacientes de 20 a 44 años, elegida de manera aleatoria y que en su uso inicial fue utilizada en el Estudio Europeo del Asma. Este estudio tiene como objetivo conocer la prevalencia de asma en la Comunidad Económica Europea y los factores de riesgo del mismo, estudio del cual Albacete fue una de las ciudades españolas que participó. En esta muestra existen datos sobre enfermedades atópicas. La selección de los pacientes de este estudio será referida, con más detalle, más adelante (Ver sección IV.1.3.).
4. Para determinar que factores clínicos y analíticos predicen la aparición de **AI** tanto en las enfermedades atópicas como en la urticaria respectivamente, realizamos 2 estudios comparativos ²⁶⁵. El primer estudio valoró si los pacientes con **AI** y **atopia** al mismo tiempo por un lado y los pacientes con **atopia** sin **AI** por otro lado, presentaban una distribución distinta de una serie de variables. La muestra de pacientes atópicos sin **AI** estuvo formada por los 199 pacientes atópicos consecutivos de nuevo diagnóstico que acudieron a la consulta de Alergia del Hospital General de Albacete entre Mayo de 1995 a Octubre de 1996. El segundo estudio valoró si entre los pacientes con **AI** y urticaria al mismo tiempo por un lado y los pacientes con urticaria sin **AI** por otro lado existía una distinta distribución de una serie de diferentes rasgos clínicos y analíticos. Los 203 pacientes con urticaria idiopática sin **AI** se seleccionaron de manera aleatoria entre los 250 informes clínicos del archivo de la Unidad de Alergia del Hospital General de Albacete (control histórico), en los que constaba de manera expresa el diagnóstico de urticaria idiopática. Los 250 pacientes habían sido recogidos entre Enero de 1990 a Febrero de 1996.

IV.1.2.2. OBJETIVOS RELACIONADOS CON LA ETIOLOGÍA Y LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

5. Para estudiar si la presencia de autoanticuerpos contra el Fc ϵ IR o contra la IgE juegan un papel etiológico en la aparición de los episodios de **AI**, valoramos la respuesta cutánea al suero autólogo, método descrito como *screening* para detectar dichos autoanticuerpos ¹³⁴. Dicho *screening* se realizó en 29

pacientes con AI, y en 8 controles sanos no atópicos, 25 pacientes atópicos y 20 pacientes con urticaria idiopática. Tanto los controles sanos, como los atópicos y con urticaria fueron obtenidos de manera consecutiva entre los pacientes que acudieron a nuestra consulta a lo largo del año 1996, y que estuvieron dispuestos a participar en las pruebas propuestas. Los controles sanos proceden de personas que acudieron a nuestra consulta para descartar alergia a medicamentos y que tanto la historia clínica, como el estudio realizado descartó cualquier relación de dichos episodios con alergia a medicamentos. En aquellos casos en los que la intradermoreacción con el suero fue positiva se estudió la capacidad de estos sueros para liberar histamina en basófilos de voluntarios.

6. Para estudiar si la hipersensibilidad al *anisakis simplex* (AK) juega un papel etiológico en el desencadenamiento de los episodios de AI, se investigó si en los pacientes con AI existía una prevalencia incrementada de sensibilización al *anisakis simplex*. A tal motivo se determinó la presencia de IgE específica contra AK en 43 sueros congelados procedentes de pacientes de AI y en 116 controles que acudieron a la consulta de Alergia de nuestro hospital por enfermedades relacionadas con la misma, de manera consecutiva entre Mayo a Junio de 1996.

IV.1.3. SELECCION DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO CONTROL DE LA POBLACIÓN GENERAL DE LA CIUDAD DE ALBACETE (ESTUDIO EUROPEO DEL ASMA EN ALBACETE)

Los criterios para elegir los residentes en la ciudad de Albacete que participaron en el estudio ya han sido publicados ^{43, 309}. Los comentaremos brevemente. De la ciudad de Albacete se identificó una muestra poblacional de 4000 individuos de cada sexo, entre los 18 a los 45 años. El muestreo se eligió de forma aleatoria a partir del padrón municipal de la ciudad. A estos 4000 individuos se les remitió un cuestionario de síntomas bronquiales obtenido del cuestionario sobre síntomas bronquiales de la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), el cual se ha validado para diferentes idiomas, entre ellos el castellano, en la población asmática comparándolo con la respuesta bronquial a la metacolina ⁴². En este estudio los síntomas bronquiales que más se relacionan con una respuesta positiva a la metacolina son tener o no un ataque de asma en el último año, tomar medicación o no para el asma y tener

un ataque nocturno de falta de aire. El porcentaje de pacientes que respondió al cuestionario fue del 87,1% (3393 pacientes).

Sobre la muestra inicial de 4000 individuos, se eligió una muestra aleatoria de aproximadamente 800 pacientes, para realización de un cuestionario más extenso de 80 preguntas y realización de pruebas cutáneas a varios alérgenos, usando la técnica prick con *Phancet* (Pharmacia, Uppsala, Suecia), así como prueba de metacolina. Asimismo a estos individuos se les realizó determinación de IgE total por el método Pharmacia CAP System (Pharmacia, Uppsala, Suecia). De estos 800 pacientes a 125 no se les pudo localizar. Esta muestra se enriqueció con aquellos pacientes que habían respondido sí en el cuestionario corto a algunas de las preguntas relacionadas con asma. De esta manera se completaron 783 pacientes.

En esta población general la definición de atopia como prueba cutánea positiva para neumoaérgenos más la presencia de una enfermedad relacionada con dichas pruebas, fue la misma que la utilizada en los pacientes de la serie de AI (ver IV.2.1.). Se consideró que un individuo tenía asma en la población de la ciudad de Albacete cuando los individuos contestaban sí al menos a una de las preguntas del cuestionario que más se relacionaban con una respuesta positiva a la metacolina y la respuesta a la metacolina era positiva. Por otra parte se consideró que un individuo tenía rinitis si contestaba sí, a la pregunta de si tenía síntomas nasales.

IV.2.DEFINICIONES

Los pacientes con AI que se incluyeron en la serie presentaron algunas de las siguientes características o enfermedades, las cuales fueron motivo de estudio, y cuyas definiciones se consignan a continuación.

IV.2.1.ATOPIA:

Un paciente fue definido como atópico si presentaba pruebas cutáneas positivas o presencia de Anticuerpos IgE específicos por métodos in vitro a alérgenos ambientales de nuestra área de trabajo; junto con la presencia de una enfermedad, cuya aparición se podía correlacionar con la exposición o contacto con dichos alérgenos⁸⁷. Se consideró prueba cutánea a un alérgeno positiva si el habón producido por el prick era 3 mm mayor que el habón producido por el control negativo de una solución glicerosalina.

IV.2.2.ANTECEDENTES FAMILIARES DE ENFERMEDADES ATÓPICAS:

Un paciente presentaba antecedentes familiares de atopia cuando familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos) tenían enfermedades relacionadas con la presencia de atopia, tales como asma, rinitis, o alergia alimentaria

IV.2.3.ASMA:

Como definición de asma se usó la definición operativa del Consenso Internacional de Diagnóstico y Manejo del Asma ¹³⁹. Es decir el asma es un desorden crónico inflamatorio de las vías aéreas en el cual muchas células juegan un papel, incluyendo eosinófilos y mastocitos. En los individuos susceptibles esta inflamación causa síntomas que se asocian habitualmente con una obstrucción de la vía aérea amplia y variable que con frecuencia es reversible ya espontáneamente o con tratamiento. La inflamación de la vía aérea también causa un incremento asociado de la respuesta de la vía aérea a una variedad de estímulos.

IV.2.4.ALERGIA ALIMENTARIA CON MECANISMO DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I:

Una reacción adversa alimentaria repetida en un mismo paciente, de aparición precoz (en minutos a 2 horas como máximo) ³⁶⁵ y cuyas manifestaciones clínicas incluyen aquellas reconocidas como típicas de las producidas por un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad tipo I (urticaria, angioedema, síndrome oral, anafilaxia) ²⁷⁵. En estos pacientes se habrá demostrado la existencia de anticuerpos IgE a dichos alimentos ya por prueba cutánea con el extracto del alimento o el alimento fresco o IgE específica. En el resto del trabajo a estos episodios se les llamará genéricamente alergia alimentaria.

IV.2.5.SÍNDROME ORAL:

Se considera al síndrome oral como una forma de urticaria de contacto que afecta casi exclusivamente a la orofaringe. Sus síntomas incluyen prurito y angioedema de labios, lengua, paladar y garganta, comenzando estos de manera rápida tras la ingesta de alimentos, generalmente del reino vegetal, y finalizando el cuadro también de forma rápida. El diagnóstico se asume con una historia sugestiva y pruebas cutáneas positivas a los alimentos vegetales, generalmente frescos ²³³.

IV.2.6.ANAFILAXIA:

Se utilizará el concepto de **anafilaxia** como un concepto descriptivo que delinea un suceso abrupto, adverso y severo caracterizado por la presencia de síntomas o signos cutáneos (urticaria o angioedema o eritema), respiratorios (broncoespasmo o edema laríngeo), cardiovasculares (hipotensión, arritmias, isquemia miocárdica) y gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal). Estos signos y síntomas se combinan entre sí dando el cuadro de **anafilaxia**¹⁶⁹. Por definición para asumir el diagnóstico de **anafilaxia** se exige la presencia de urticaria o angioedema con afectación de otro órgano que comprometa la vida del paciente¹²².

IV.2.7.ANAFILAXIA DE CAUSA IDENTIFICADA:

Anafilaxia producida por un desencadenante claramente reconocido en la literatura (alimentos, medicamentos, himenópteros, ejercicio, látex, relacionada con el ciclo menstrual), aparecida tras el contacto o la presencia de dicho desencadenante, en un tiempo compatible que no descarte la relación este y el episodio de **anafilaxia**. En los casos donde haya disponibles pruebas diagnósticas se exigirá su positividad, fundamentalmente para los casos en los que un mecanismo mediado por IgE es el responsable.

Dentro de este grupo aparecieron entre los pacientes con **AI** las siguientes causas de **anafilaxia** que pasamos a definir:

- **ANAFILAXIA POR ALIMENTOS:** Una reacción adversa alimentaria cuyas manifestaciones clínicas son las de **anafilaxia**, repetida en un mismo paciente, de aparición precoz (en minutos a 2 horas como máximo)^{275, 365}. Dado que todos los episodios el mecanismo de producción sospechado en la evaluación era un mecanismo tipo I de hipersensibilidad, en estos pacientes se habrá demostrado la existencia de anticuerpos IgE a dichos alimentos ya por prueba cutánea con el extracto del alimento o el alimento fresco o la IgE específica.
- **ANAFILAXIA POR EJERCICIO:** **Anafilaxia** que sucede durante el ejercicio, con desarrollo de síntomas iniciales consistentes en rubefacción, sensación de calor y habones grandes (10 a 15 mm), y posterior desarrollo de síntomas potencialmente fatales para la vida del enfermo si el paciente continúa con el ejercicio, tales como angioedema, afectación

de vía respiratoria alta y afectación vascular, incluido síntomas abdominales³³⁶.

Se debe hacer un esfuerzo por diferenciar claramente los episodios de **anafilaxia** por ejercicio de la urticaria colinérgica:

- En la urticaria colinérgica generalmente: los habones son pequeños (de 1 a 3 mm), aunque este tipo de erupción puede aparecer en un 10% de los pacientes con **anafilaxia** por ejercicio.
- En la **anafilaxia** por ejercicio es raro la aparición de disnea sibilante, mientras que en la urticaria colinérgica es rara la aparición de la afectación de vía respiratoria alta. También es raro la aparición de hipotensión en la urticaria colinérgica.
- En la urticaria colinérgica los desencadenantes de los episodios son varios (con el calor pasivo, la ansiedad, la sudoración, y el ejercicio) frente al único desencadenante de la **anafilaxia** por ejercicio.
- Por otra parte la urticaria colinérgica generalmente suele ser reproducible tras la aparición del desencadenante, mientras que la **anafilaxia** por ejercicio el mismo estímulo en las mismas condiciones no es capaz de desencadenar el episodio¹³⁶.

IV.2.8.ANAFILAXIA IDIOPÁTICA:

Se refiere a episodios de **anafilaxia** en los que después de un estudio extenso no se ha podido establecer una causa conocida de **anafilaxia** y en los que se ha descartado enfermedades que pueden simular **anafilaxia**.

Es decir a la AI se le considera un diagnóstico de exclusión. En nuestro estudio se siguió el siguiente esquema para descartar alguna causa de **anafilaxia** o un diagnóstico alternativo, y que ha sido explicado en la introducción (mirar diagnóstico diferencial):

- ENFERMEDADES QUE SÍMULAN ANAFILAXIA
 - Flush: Así flush producidos por el S. Carcinoide, el Feocromocitoma, el Idiopático, y otros (medicamentos, alcohol, postmenopaúsico...)

- Mastocitosis
- AEH y angioedema por inhibidores de la ECA.
- Síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizada
- Síndrome del restaurante
- Trastornos psiquiátricos (ataques de pánico, trastornos de somatización...)
- Otras causas de shock.
- Síncope vasovagal.

• **OTRAS CAUSAS DE ANAFILAXIA**

- Factores o Antígenos reconocidos (alimentos, medicamentos, ejercicio, picaduras de himenópteros, látex, relacionado con el ciclo menstrual...)
- Alimentos o fármacos ocultos
- **Anafilaxia por AK**
- Rotura de quiste hidatídico
- Síndrome de Münchausen y **anafilaxia facticia**:

Mediados por IgE: ingesta deliberada de productos que el paciente conoce que le produce **anafilaxia**.

Anafilaxia simulada con ruidos respiratorios similares a los del estridor.

Episodios ficticios de **Anafilaxia** descritos por pacientes que conocen la clínica de **Anafilaxia** (por ejemplo profesionales de la Sanidad).

Por otra parte dentro del cuadro clínico de **AI** distinguiremos 2 cuadros:

- **ANAFILAXIA IDIOPÁTICA GENERALIZADA (AI-G)**, cuando el cuadro de urticaria o angioedema se asocia a clínica de afectación

de vía respiratoria baja, o clínica gastrointestinal o afectación cardiovascular.

- **ANAFILAXIA IDIOPÁTICA CON ANGIOEDEMA (AI-A)** cuando el cuadro de urticaria o angioedema se acompaña de afectación de vía respiratoria alta.

Entendemos, con finalidad operativa por afectación de

- **AFECTACION DE VIA RESPIRATORIA ALTA:** la presencia de síntomas o signos objetivos como el cambio de tono de voz evidenciado por alguna persona allegada o de estridor informado por algún médico o la descripción en algún informe médico de un edema faríngeo o laríngeo.
- **AFECTACION DE VIA RESPIRATORIA BAJA:** la presencia de sibilantes o disnea sibilante o tos.
- **AFECTACION DE SINTOMAS GASTROINTESTINALES** como dolor cólico, vómitos, diarrea explosiva y sangrado gastrointestinal.
- **AFECTACION VASCULAR:** Aparición de síncope, evidencia de hipotensión o episodio de pérdida de conciencia.

En algunos enfermos con **AI** aparecieron episodios de **anafilaxia** no explicados, junto con episodios de **anafilaxia** en los que se evidenció una causa reconocida de **anafilaxia**. Fueron descartados de la serie de **AI** aquellos enfermos con episodios de **AI** que al mismo tiempo tenían episodios de **Anafilaxia** de causa reconocida si:

1. Los episodios de causa conocida eran recurrentes y
2. a. la clínica de **anafilaxia** desaparecía después de dejar de entrar en contacto con el alérgeno o dejar de realizar la actividad que precipitaba el episodio de **anafilaxia**
- b. o el paciente tenía de nuevo clínica de **anafilaxia** tras entrar en contacto con dicho alérgeno o tras realizar la actividad susodicha³¹⁷.

IV.2.9.URTICARIA y ANGIOEDEMA IDIOPÁTICAS:

Se define como urticaria la aparición transitoria y evanescente (generalmente minutos a horas) de lesiones habonosas que se blanquean con la presión ^{37, 55}. El Angioedema se define como la aparición de hinchazón de áreas de la piel, generalmente transitorias, no dependientes de la postura y asimétricas ¹⁴⁸. En ambos casos se descartaron enfermedades y causas conocidas de urticaria ⁵⁵. Según la frecuencia de los episodios se distinguirá:

- URTICARIA AGUDA IDIOPATICA. Cuando las manifestaciones de urticaria desaparecen dentro de un periodo de 6 semanas.
- URTICARIA AGUDA IDIOPÁTICA RECIDIVANTE Si los episodios de urticaria aguda reaparecen después de intervalos libres de síntomas de más de 6 semanas.
- URTICARIA CRONICA IDIOPÁTICA. Si los síntomas de urticaria continúan durante más de 6 semanas ²⁷⁸.

IV.2.10.FLUSH O RUBEFACCIÓN:

El fenómeno del *flush* se produce por una vasodilatación transitoria, debida a factores emocionales, autónomos o endocrinos, así como a la acción directa de sustancias químicas vasoactivas sobre los vasos sanguíneos dérmicos ³⁴⁸ y que afecta de modo característico a la cara, porción superior del tronco y áreas epigástricas, afectando raramente a otras áreas como las nalgas ⁶⁸.

IV.3.PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Los enfermos presentados en la serie de A1 fueron diagnosticados tras descartar enfermedades que simulan anafilaxia y causas conocidas de anafilaxia, según el diagnóstico diferencial explicado en la parte superior de este trabajo. Para ello en la mayoría de los pacientes se realizaron las siguientes pruebas diagnósticas, cuando llegaron a la consulta por primera vez:

- Hematología, Bioquímica general, Cuantificación de Inmunoglobulinas, fracciones C3 y C4 del complemento.
- Acido vandil-mándelico, 5 hidroxí-indol-acético en orina de 24 horas

- Histamina en orina de 24 horas
- Pruebas cutáneas a los neumolérgenos habituales de nuestra área, pruebas cutáneas a alimentos, hasta completar 100 alimentos de origen vegetal y animal y pruebas cutáneas a látex.
- IgE total (Enzymun-Test IgE, Boehringer Mannheim Immunodiagnosics, Barcelona), IgE específica para *echinococo* y *anisakis simplex* por el método Pharmacia CAP System (Pharmacia, Uppsala, Suecia), así como pruebas cutáneas para *anisakis simplex* (Laboratorios IPI, Alicante).
- Pruebas cutáneas, en prick e I.D., para determinantes mayores y menores de penicilina (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, R.F.A.), así como amoxicilina (Roussel, San Fernando de Henares).

De los 81 pacientes de la serie se obtuvo una serie de datos relacionados con los episodios de **anafilaxia** y con la presencia de enfermedades que han aparecido con una gran prevalencia en otras series²³¹.

- Los enfermos de la serie se dividieron en **AI-G** y **AI-A** según las definiciones dadas.
- Para los episodios de **anafilaxia** idiopática se obtuvo el número de episodios de **AI**, el número de visitas a urgencias hospitalarias, el número de meses que los pacientes llevaba con los episodios de **AI**, la afectación o no de diferentes sistemas u órganos por los mismos. Siguiendo a Wong³⁵⁴ se clasificó a los pacientes con **AI**, en **AI-frecuente** y **AI-infrecuente** si el número de episodios al año es mayor o menor a 6 meses respectivamente
- Los pacientes fueron seguidos según se incorporaban a la serie entre el 1 de Enero de 1990 al 31 de Diciembre de 1995, controlando el número de episodios que aparecían.
- A los pacientes que tenían más de 6 episodios por año o episodios muy frecuentes (por ejemplo cada 2 meses) o un episodio especialmente grave, según protocolo de Sale²⁷⁰, se les indicó el uso continuo de esteroides orales con dosis iniciales de 60 mg de Prednisona y descenso de 5 mg mensuales.

- Se consideró, siguiendo a *Wiggins*³⁴⁵, que un paciente de AI entraba en remisión cuando pasaba más de un año sin episodios de AI y sin tomar esteroides. Se valoró, una vez entrado el paciente en remisión el tiempo en que los pacientes continuaban sin nuevos episodios de AI.
- Se obtuvo información sobre la coexistencia de otras causas de anafilaxia en los pacientes de la serie.
- Se comprobó la existencia o no de atopia según las definiciones dadas. En los pacientes atópicos se determinó la existencia de antecedentes familiares de atopia, el tipo de enfermedad atópica, el tipo y número de neumoaérgenos positivos, la gravedad del asma en los pacientes con dicha enfermedad, según el score de Aas¹ (ver tabla V). Este score ha sido validado, y se correlaciona en los pacientes asmáticos con el FEV1, la inflamación eosinófilica, la activación de los macrófagos, y la expresión de los receptores de superficie de las células epiteliales³³³.

GRADO	CARACTERÍSTICAS
--------------	------------------------

Grado 1	Menos de 5 episodios por año
Grado 2	5 a 10 episodios por año
Grado 3	Más de 10 episodios por año, de menos de 7 días de duración
Grado 4	Más de 5 episodios por año y 6 meses de obstrucción por año
Grado 5	Síntomas continuos y severos a pesar del tratamiento.

Tabla V. Score de gravedad de asma según Aas¹.

Se valoró la existencia de alergia alimentaria, el cuadro clínico de la misma y el tipo y el número de alimentos que produjo el o los episodios de alergia alimentaria.

- También se observó la presencia de urticaria o no en los pacientes de la serie. En los pacientes con urticaria se determinó si la aparición era aguda ó crónica, si aparecía urticaria o angioedema, la duración de la urticaria, la duración de cada una de las lesiones de urticaria

en días completos, la duración del tratamiento y una puntuación de tratamiento, según las guías de tratamiento más habituales y basado en un tratamiento escalonado, que se va introduciendo según va fallando el paso anterior^{148, 157}. (Tabla VI.)

Todos estos rasgos clínicos y datos del protocolo de estudio, sirvieron como variables para cada uno de los estudios diseñados.

GRADO	CARACTERÍSTICAS
Grado 0	No necesita tratamiento continuo
Grado 1	Control de los síntomas con un anti H-1
Grado 2	Control de los síntomas, tras sustitución con otro anti H1, pero solo usando uno cada vez
Grado 3	Control de los síntomas usando 2 anti H-1 a la vez
Grado 4	Control de los síntomas usando doxepina
Grado 5	Necesidad de usar esteroides para el control de los síntomas

Tabla VI. Score de gravedad de urticaria.

IV.4.TECNICAS

IV.4.1.INTRADERMORREACIÓN DEL SUERO PROPIO:

El suero autólogo fue obtenido de sangre venosa a la que se la permitió coagular durante 30 minutos y a la que se centrifugó a temperatura ambiente. Una vez separado el suero, este se congeló a -20 °C hasta la realización de la prueba cutánea. La misma fue realizada por intradermorreacción de 50 microlitros del propio suero del paciente o control en la cara volar del antebrazo por duplicado, con una aguja de calibre 25 G 5/8 0,5X16. Se realizó la lectura a los 15 minutos y a los 60 minutos de la inyección. Por otra parte se le pidió al paciente que controlase la duración del habón y el eritema producidos por el suero autólogo, en las siguientes 24 horas, en aquellos casos en que se produjo una respuesta positiva. Se utilizaron como controles positivos y negativos histamina y suero salino, respectivamente. Se consideró como respuesta positiva aquella que producía un habón mayor de 5 mm y un eritema mayor de 10 mm

que los producidos respectivamente por el control negativo. En aquellos pacientes con respuesta positiva al suero propio se repitieron las pruebas cutáneas en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad con sueros correspondientes a los diferentes momentos de la enfermedad ¹¹⁴.

Las pruebas cutáneas fueron realizadas después de aleccionar a los enfermos sobre la retirada de medicación antihistamínica y cualquier otra medicación que pudiera inhibir una respuesta positiva. En particular se investigó si los pacientes estaban tomando antidepresivos tricíclicos, imipramina, fenotiazinas, tranquilizantes y antieméticos. Los plazos de retirada variaron según cada medicación, según lo publicado por otros autores ³⁵. Ningún paciente estaba recibiendo astemizol en el tiempo que se le realizó las pruebas cutáneas. Todas las pruebas fueron realizadas por la mañana en horario de trabajo, horario en el que no se ha demostrado que exista variabilidad en las dimensiones de las pruebas cutáneas ²⁷¹.

IV.4.2.EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE LIBERACION DE HISTAMINA POR PARTE DEL SUERO AUTOLÓGO DE PACIENTES CON RESPUESTA CUTÁNEA POSITIVA AL MISMO:

Aquellos sueros que dieron respuestas cutáneas positivas fueron examinados para valorar su capacidad de liberar histamina en basófilos de sangre periférica. Para ello, dichos sueros fueron remitidos al Dr. I. Moneo en el Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva en Madrid y al Dr M. Greaves en el St John's Institute of Dermatology en Londres, que amablemente accedieron a realizar dicha prueba.

Los dos laboratorios realizaron la prueba comentada con técnicas muy similares y fundamentos idénticos. Primero describiremos la técnica seguida por el grupo del Dr M. Greaves ¹¹⁶.

PREPARACIÓN DE LOS LEUCOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA: Los leucocitos de sangre venosa periférica se obtienen de voluntarios que tienen un porcentaje de basófilos de alrededor del 1%. Sesenta a 120 ml de sangre venosa fue mezclada con 10 ml de metil-celulosa al 1% y 300 U de heparina libre de preservativo. Se permitió sedimentar a los hematíes durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sobrenadante rico en leucocitos fue centrifugado a 450 g durante 15 minutos, y la masa de células resultante se lavó por suspensión en una solución salina de buffer HEPES (HBSS) (HEPES 10 mM, ClNa 137 mM, ClK 2,7 mM, PO₄H₂Na 0,4 mM, a pH 7,4) con 0,03% de albúmina sérica humana

y glucosa 5mM (HAG). La mezcla se centrifugó durante 15 minutos a 300 g, siendo de nuevo resuspendida en HAG con cloruro cálcico 2mM y cloruro magnésico 1mM, inmediatamente antes de la incubación. Se contó el número de basófilos con una cámara contadora Neubauer usando una tinción de azul de toluidina¹⁶¹.

ENSAYO DE LIBERACIÓN DE HISTAMINA DESDE LOS LEUCOCITOS

BASÓFILOS: La suspensión de leucocitos fue calentada en un baño de agua a 37°C durante 5 minutos y alicuotada en volúmenes de 100 µL (que contenían aproximadamente 10⁵ leucocitos basófilos) en una placa con pocillos de 2 ml (Sarstedt, Leicester, Reino Unido), que contenía ya el suero problema y el control positivo. El volumen final en los pocillos fue de 200 µL, mientras que las diluciones del suero problema fueron un 1/2 y la del Anticuerpo monoclonal contra la subunidad α del receptor de alta afinidad de la IgE (FcεRI) 1/1000, el cual actuó como control positivo²⁶². La incubación de los basófilos fue de 40 minutos a 37°C, siendo terminada la reacción por adicción de 800 µL de HBSS helado (HBSS con EDTA 5mM). La suspensión en los pocillos fue centrifugada a 500 g durante 5 minutos a 4°C, decantándose el sobrenadante y añadiéndose 1 ml de HBSS a la masa de células. Se añadió ácido perclórico al 60% a las células y al sobrenadante hasta una concentración final de 0,4 M. Los tubos fueron centrifugados a 8000 g durante 10 minutos. Las muestras obtenidas fueron almacenadas a 4°C para el análisis posterior de la histamina, usando el método automatizado fluorimétrico de Siraganian³⁰². A la fluorescencia de los sobrenadantes les fue restada la fluorescencia no específica de los sobrenadantes debida a la histamina y otras aminas del suero. Dicha fluorescencia no específica fue obtenida de la fluorescencia de 100 ml de suero o plasma mezclado con 1 ml de HBSS. La liberación espontánea fue de menos del 3%.

El porcentaje neto de liberación de histamina de cada muestra fue calculado como la media del duplicado del sobrenadante dividido por el total de la histamina de los sobrenadantes y de las muestras de células por 100. A esta formula se le resta la histamina liberada basalmente por el buffer.

$$\text{Liberación de histamina} = \left(\frac{\text{Histamina del sobrenadante}}{\text{Histamina total}} \times 100 \right) - \text{Histamina basal}$$

Se consideró significativa una liberación de histamina mayor que 2 veces la media de 2 desviaciones standard de los sueros de 10 controles que se probaron con los leucocitos basófilos de un mismo donante. Se consideró significativa un

valor umbral del 10%. Como control positivo se usó 2 anticuerpos monoclonales contra el receptor FcεR.

La técnica de liberación de histamina seguida por el Dr. I. Moneo ha sido publicada ²⁰⁹. La técnica comienza con la centrifugación de sangre heparinizada a 400 g, siendo retirado el plasma y sustituido por tampón. Este tampón se compone de Tris 22,4 M, ClNa 119 mM, ClK 4 mM, Cl₂Ca 1 mM, Cl₂Mg 1mM. La sangre se dispensa en copas de autoanalizador (0,2 ml) a las que se añadió el suero problema sin diluir. Una alícuota recibió 0,8 ml de ácido perclórico al 5% para inducir la lisis celular total y otra se incubó con el tampón para calcular la liberación basal. Todas las alícuotas se incubaron 30 minutos a 37 °C en agitación. Transcurrido este tiempo se añadió 0,8 ml de salino a cada copa con excepción del total, se centrifugaron a 400 g durante 5 minutos y se colocaron en el muestreador del autoanalizador. La liberación de histamina se determinó también por el método automatizado fluorométrico de *Siraganian* (302). La liberación inducida por cada uno de los supuestos secretagogos fue calculada según la fórmula:

$$\left(\frac{\text{Liberación del problema} - \text{Liberación basal}}{\text{Liberación total} - \text{Liberación basal}} \right) \times 100$$

Cualquier liberación menor de 5% es considerada como negativa.

Al no producir los sueros usados liberación de histamina desde los basófilos, no se determinó si en dichos sueros existía la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de alta afinidad de la IgE.

IV.4.3.PRUEBAS CUTANEAS CON HISTAMINA Y CODEINA:

Tanto para la histamina (Stallergens, Fresnes, Francia), como para la codeína (Stallergens, Fresnes, Francia) se utilizaron 4 concentraciones diferentes obtenidas a partir de la concentración madre. Para la histamina la concentración madre fue de 10 mgr/ml y para la codeína de 90 mgr/ml. Las siguientes concentraciones fueron obtenidas con un factor 3 utilizando solución glicero-salina al 50% (Stallergens, Fresnes, Francia). Las concentraciones usadas para la histamina fueron 10; 3,33; 1,11; y 0,37 mgr/ml. Para la codeína se utilizaron las siguientes concentraciones 90; 30; 10 y 3,33 mgr/ml. Las pruebas cutáneas fueron realizadas mediante prick ³⁵ con una lanceta Prick Lanceter (DHS BAYER, Química Farmacéutica Bayer, Valdemoro, Madrid). Las diferentes concentraciones, por duplicado, fueron pinchadas en la parte anterior del

antebrazo y sus posiciones determinadas mediante randomización, según un cuadrado latino ¹⁴. Cada una de los prick fueron separados 5 cm para evitar superposición de los eritemas.

La respuesta en forma de pápula y eritema fue leída a los 15 minutos, dibujados sus contornos en la piel con un mismo tipo de rotulador y ese contorno transferido a un esparadrapo transparente por pegar dicho esparadrapo a la piel donde estaban dibujadas las pápulas y los eritemas. Dicho papel fue luego pegado a una hoja, para su posterior análisis. Se obtuvo las áreas de cada pápula mediante planimetría con el programa Autocad.

El lugar del antebrazo asignado a cada concentración fue realizado de manera aleatoria. La persona que realizó los prick no conocía cual era la distribución de las concentraciones de cada sustancia. También fue ciega la lectura del área de cada pápula.

IV.4.4.DETERMINACION DE BASOFILOS Y EOSINOFILOS

Los basófilos y eosinófilos de sangre periférica fueron contados de manera automatizada por el sistema Technicon H-3 (Química Farmacéutica Bayer, S.A., Madrid), siguiendo las recomendaciones del fabricante ¹²⁴. El recuento y la formula leucocitaria obtenida con este procedimiento se obtiene de muestras representativas de 10.000 células por término medio.

Los eosinófilos se cuentan analizando su actividad biológica mediante la determinación del contenido de peroxidasa y su aspecto morfológico por la medida del tamaño nuclear y el análisis del núcleo por difracción láser.

Los basófilos son medidos en otro canal del aparato, previa utilización de un detergente, que elimina el citoplasma de todas las células, excepto los basófilos. Posteriormente mediante difracción láser se determina el tamaño nuclear y la lobulación nuclear, lo que permite la cuantificación de los basófilos ¹²⁴.

IV.4.5.HISTAMINA EN ORINA DE 24 HORAS

Se determinó la histamina en orina de 24 horas, frente a otros tipos de mediciones por ser la técnica más recomendada para el diagnóstico de mastocitosis ¹⁷⁴ y para evitar la variación circadiana de los niveles de histamina en plasma ⁹⁶.

La determinación de la histamina en orina de 24 horas se realizó mediante un radioinmunoensayo competitivo ¹²⁶ según la metodología de *Morel* ²¹³, y siguiendo las instrucciones de la casa comercial (Immunotech, Marsella, Francia). La técnica está basada en la competición entre la histamina de la muestra a analizar y la histamina marcada con I¹²⁵, para unirse a un limitado número de sitios de un anticuerpo monoclonal contra la histamina, el cual está pegado a los tubos que se utilizan en la técnica. Como la histamina es un compuesto, que por su bajo peso molecular no puede actuar como un inmunógeno, la técnica necesita un paso previo, consistente en acilar tanto la histamina de la muestra, como la de los standards usados para construir la curva, para así conseguir de esta manera un derivado de histamina succil-glicinamida. Por su parte la histamina marcada con I¹²⁵ ya viene previamente acilada. De esta manera se consigue que la histamina se comporte como un inmunógeno con capacidad para unirse al anticuerpo monoclonal, con la suficiente afinidad y especificidad ²⁰⁰.

Las muestras de orina de 24 horas fueron congeladas a -20 °C hasta su uso. Una vez descongeladas fueron diluidas a 1:25 en PBS. El primer paso consiste en el depósito de 100 µl de orina o de las soluciones de los diferentes standard en los tubos de acilación. A continuación 50 µl del buffer de acilación (succinil-glicinamida unida a N-hidroxí-succinimida ester) fueron añadidos a cada tubo, seguido de agitación hasta que todo el polvo del agente de acilación es solubilizado. Posteriormente se añade 1 ml de la histamina acilada marcada con I¹²⁵. En un segundo paso se transfiere 50 µl de las soluciones conseguidas a los tubos cubiertos con el anticuerpo monoclonal contra la histamina. La solución se incuba durante 18 horas a 4 °C. En un tercer paso las soluciones son aspiradas y retiradas de los tubos, midiéndose en un contador gamma durante 1 minuto la radiactividad de los tubos con el anticuerpo pegado.

El radioinmunoanálisis es capaz de detectar niveles de forma reproducible de al menos de 0,1 ngr/ml de histamina, niveles que entran dentro del rango normal de histamina plasmática. Así mismo muestra un coeficiente de variación intra e interensayo del 10%. En 10 sujetos normales el rango de variación de la histamina en orina osciló entre 8 a 106 ngr/ml, con una media de 30,4±28,6 ngr/ml ²⁰⁰. Los valores normales dados por el laboratorio de referencia fueron de hasta 160 microgramos en orina de 24 horas. Asimismo la técnica es específica y no muestra reacciones cruzadas con otros metabolitos, o con otras aminas, salvo para la N-metil-histamina que no se encuentra en cantidades significativas en las muestras biológicas humanas ²¹³. Finalmente muestra una buena correlación con

otras técnicas más clásicas de determinación de histamina como la cromatografía en capa fina²⁰⁰.

La elección de los pacientes en los que se realizó la determinación del radioinmunoanálisis de la histamina fue en 24 pacientes de AI que acudieron de manera consecutiva entre Enero de 1992 a Octubre de 1994. Todos los pacientes tuvieron los niveles de creatinina en el rango de normalidad.

IV.4.6.PRUEBAS CUTANEAS A NEUMOLERGENOS, ALIMENTOS, Y LATEX:

Todas las pruebas cutáneas a los diferentes alérgenos fueron realizadas mediante la técnica de prick, con una lanceta Prick Lanceter (DHS BAYER, Química Farmacéutica Bayer, Valdemoro, Madrid), con lectura a los 15 minutos.

Los neuroalérgenos pinchados (ALK-Abelló, Madrid) fueron aquellos más prevalentes en nuestra área, a una concentración de 100 U.B., según el método de Brighton³⁸. Los neuroalérgenos usados son: mezcla de gramíneas, *cynodon dactylon*, *olea europaea*, *platanus orientalis*, *populus nigricans*, *quercus illex*, *artemisia vulgaris*, *teraxacum officinale*, *amarantus retroflexus*, *chenopodium album*, *salsola kali*, *plantago lanceolata*, *parietaria judaica*, *dermatophagoides petronyssimus*, *dermatophagoides farinae*, epitelio de perro, caspa de gato, *aspergillus spp*, *penicillium spp*, *cladosporium spp*, y *alternaria tenuis*. Para el látex se utilizó un extracto de Ifidesa-Aristegui (Bilbao) a una concentración de 10 mgr/ml.

IV.4.7.PRUEBAS CUTANEAS PARA DETERMINANTES MAYORES Y MENORES DE LA PENICILINA

Las pruebas cutáneas con penicilina y amoxicilina fueron realizadas en prick e intradermoreacción de forma secuencial. Las concentraciones para el determinante mayor de la penicilina, peniciloil-polilisina (PPL) fue 6×10^{-5} M (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, R.F.A.), para la mezcla de determinantes mayores la penicilina (MDM) fue 10^{-2} M (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, R.F.A.) y para la penicilina G 10.000 U/mL. Para la amoxicilina se usó una concentración de 20 mgr/ml (Roussel, San Fernando de Henares). Así se consideró necesario para un prick positivo la presencia de un habón mayor 3 mm que el control negativo de glicero-salino, acompañado de eritema. Para la intradermoreacción se consideró que la prueba era positiva cuando se producía un habón de 5 mm o más, acompañado de eritema²⁷⁷. La lectura de las pruebas cutáneas se realizó a los 15 minutos de su realización.

IV.4.8. IgE TOTAL E IgE ESPECÍFICA:

La IgE total fue determinada mediante el sistema Enzygum-Test IgE (Boehringer Mannheim Immunodiagnosics, Barcelona), siguiendo las recomendaciones del laboratorio comercial. El método de determinación de la IgE total es por un enzimoimmunoensayo con técnica de sandwich en 2 pasos. Los standards de la curva han sido calibrados frente al standard OMS 75/502 (2nd International Reference Preparation of Human Serum IgE).

La IgE específica a los diferentes alérgenos fue determinada mediante el método de Pharmacia CAP System (Pharmacia, Uppsala, Suecia).

Tanto el método de determinación de la IgE total, como el de la IgE específica, consiste en un enzimo-immunoensayo no competitivo de fase sólida

126

IV.5. ESTADÍSTICA

Los datos fueron traspasados de los protocolos individuales de cada paciente a una base de datos construida con el programa Access de Office 97, y luego transferidos al programa estadístico SPSS 6.0⁹¹. Los datos se dan en media y desviación standard, cuando las variables se distribuyen de forma normal o en mediana cuando los datos tienen una gran dispersión. La aleatorización de las diferentes muestras fue obtenida por un comando específico para tal fin del programa estadístico SPSS 6.0.⁹¹

Las variables cualitativas fueron estudiadas con la prueba del χ^2 o la prueba exacta de Fisher con 2 colas cuando estaba indicado. Para las tablas 2x2 se usaron los odds ratios, con intervalos de confianza al 95%²⁶⁵. Las variables cuantitativas fueron estudiadas por la t de Student si las distribuciones eran normales o la prueba de la U de Mann-Whitney si las distribuciones no eran normales. La mayoría de las distribuciones no fueron normales.

Se construyó un modelo de regresión logística para predecir la aparición de AI-G o AI-A usando aquellas variables con mayor significado clínico y/o estadístico en el análisis univariante. Se procedió de la misma manera para conseguir el modelo de regresión logística que determinase que variables predecían la aparición de AI en los pacientes con atopia y urticaria respectivamente.

El análisis de las diferentes áreas producida por la histamina y la codeína en los diferentes grupos del estudio fue realizadas por el método de las líneas paralelas, después de observar que las distribuciones cumplían las condiciones de normalidad, linealidad y paralelismo ¹⁴. Se utilizó el logaritmo en base 10 de las diferentes áreas producidas por las diferentes concentraciones. Si no cumplían las condiciones de linealidad y paralelismo se utilizó un análisis multivariante de la varianza (MANOVA). En el análisis de las rectas paralelas se incluyeron los parámetros de potencia relativa y el Índice de Tolerancia Cutánea (ITC). La potencia relativa es el porcentaje de potencia de un extracto frente a otro. El ITC es la cantidad de veces que hay que multiplicar las concentraciones de un extracto para conseguir las mismas áreas de pápulas que las conseguidas por las mismas concentraciones de otro extracto.

Se consideró significativo aquellos resultados con una p menor de 0,05. Se utilizó para realizar la mayoría de técnicas estadísticas el programa de ordenador SPSS para Windows 6.0 (SPSS Inc, Chicago, USA) ⁸¹. Para la regresión logística se utilizó el programa Egret ⁸¹. El análisis de líneas paralelas se realizó con el programa PLA (Abelló, Madrid) ¹⁹¹.

V.RESULTADOS

V.1.PREVALENCIA DE AI ENTRE PACIENTES CON ANAFILAXIA

Se revisaron 3563 historias clínicas procedentes de nuestro archivo, recogidas entre Enero de 1990 y Julio de 1994, apareciendo 174 (4,8%) enfermos con episodios de **anafilaxia**. El 55% (96 pacientes) de los casos de **anafilaxia** fueron mujeres. La edad media fue $36,1 \pm 1,3$ años. Setenta y nueve casos (45,4%) tuvieron **anafilaxia** por fármacos, en 45 (25,8%) la **anafilaxia** fue por alimentos, en 16 (9,1%) lo fue por picadura de himenópteros, 11 (6,3%) lo fueron por ejercicio y 1 caso fue por látex. Cuarenta enfermos, es decir el 22,9%, tuvieron episodios de **anafilaxia** de origen idiopático (Figura 2).

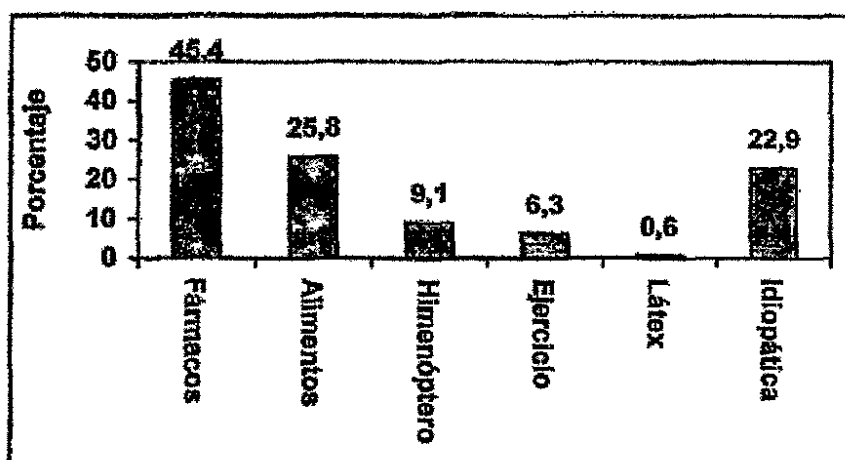


Figura 2: Prevalencia de las diferentes causas de anafilaxia entre los 174 pacientes de la serie.

V.2. ESTUDIO GENERAL DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON AI

V.2.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se diagnosticaron 81 pacientes de AI entre Enero de 1990 y Diciembre de 1995. La edad media fue de $29,96 \pm 17,26$ años, con un rango entre 5 a 73 años en el momento del diagnóstico. El 67,9% (55 de 81) fueron mujeres, mientras que el 32,1% fueron varones (26 pacientes). Cincuenta y cinco pacientes fueron diagnosticados de AI-G (el 67,9%), mientras que 26 lo fueron de AI-A (32,1%) (Tabla VII). Los pacientes con AI-G tuvieron una edad media de $28,83 \pm 14,92$, mientras que los pacientes con AI-A la edad media

fue de $32,34 \pm 21,53$. El 67,3% de los pacientes con **AI-G** fueron mujeres, proporción que llegó al 69,2% en el caso de los pacientes con **AI-A**.

V.2.2. ESTUDIO DE LOS EPISODIOS DE AI

Los pacientes con **AI** estuvieron sufriendo episodios de **AI** entre 0,03 a 300 meses con una mediana de 45 meses. Cuando los pacientes tienen un solo episodio, se considera su duración igual a 1 día ($1/30=0,03$). La mediana de la frecuencia de episodios en el año de mayor frecuencia de los mismos fue de 2 (recorrido entre 1 a 130). El 22,2% de nuestros pacientes (18) fueron clasificados como **AI-frecuente**, mientras que 25 pacientes tuvieron 1 sólo episodio (30,9%) (Figura 3). La mediana de visitas a urgencias en el período de máxima actividad de la enfermedad fue de 2 (recorrido entre 1 a 24) (Tabla VII).

Los pacientes con **AI-G** tuvieron una mediana de frecuencia de episodios de 3 (1-130) y de visitas a urgencias de 2 (0-24) en los períodos de mayor actividad de la enfermedad; mientras que los pacientes con **AI-A** las medianas de los mismas variables fueron 2 (1-15) y 1 respectivamente (0-3) (Tabla VII). Por otra parte los pacientes con **AI-A** tendieron a distribuir sus pacientes predominantemente dentro del grupo de la **AI-infrecuente** (el 84,6%), mientras que los pacientes con **AI-G** el 25,5% se clasificaron dentro de la **AI-frecuente** y el 74,5% dentro de la **AI-infrecuente**.

El 91,4 % (74) de los pacientes con **AI** sufrieron de angioedema, mientras que el 86,4% (70) tuvieron urticaria. Por definición el 100% tuvieron urticaria y/o angioedema. La afectación de vía respiratoria alta correspondió al 67% (82,7%), en tanto que sólo 43 (53,1%) pacientes tuvieron síntomas de afectación de vías respiratorias bajas. El 32,1% (26) de los enfermos de la serie tuvieron síntomas digestivos. Finalmente 7 pacientes (8,6%) tuvieron afectación vascular (evidencia de hipotensión y/o síncope o pérdida de conciencia). Por definición el 100% de los pacientes con **AI-A** tuvieron afectación de vía respiratoria alta, mientras que el 74,5% de los pacientes con **AI-G** (41 de 55) tuvieron afectación de vía respiratoria alta. Un 78,2% de los casos de **AI-G** tuvo afectación de vía respiratoria baja, un 38,2% síntomas digestivos y un 12,7% vascular

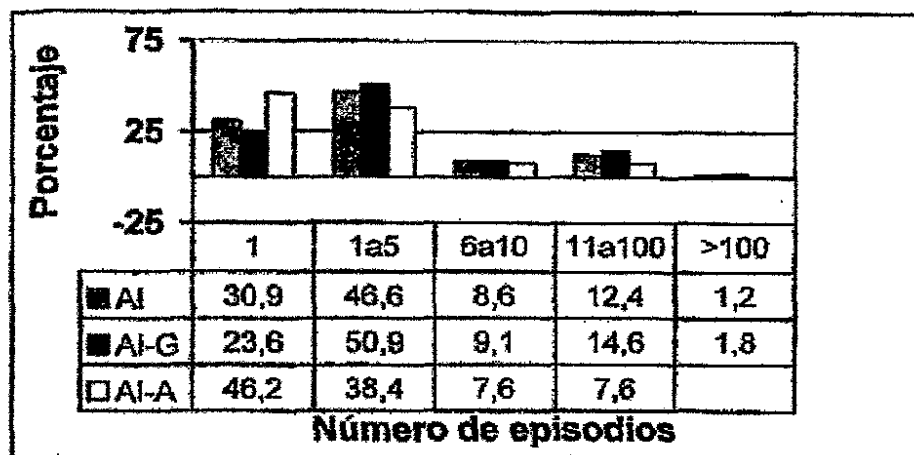


Figura 3: Distribución de frecuencia de episodios entre los pacientes de la serie de AI.

<i>VARIABLE</i>	<i>TIPO DE AI</i>	<i>N</i>	<i>MEDIA± D.TÍPICA</i>	<i>MEDIANA</i>	<i>RECORRIDO</i>
EDAD	AI	81	29,96±17,26	24	5-73
en años	AI-G	55	28,83±14,92	25	10-73
	AI-A	26	32,34±21,53	22	5-73
Nº	AI	75	2,84±4,34	2	0-24
ASISTENCIAS	AI-G	50	3,58±5,11	2	0-24
URGENCIAS	AI-A	25	1,36±0,81	1	0-3
Nº EPISODIOS	AI	81	5,72±14,74	2	1-130
del año con más	AI-G	55	7,01±17,63	3	1-130
frecuencia	AI-A	26	3±3,44	2	1-15
DURACION	AI	80	45,04±65,86	24	0,03-300
DE AI	AI-G	54	46,44±63,80	24	0,03-300
en meses	AI-A	26	42,12±71,15	11,5	0,03-264

Tabla VII. Características de los episodios de AI.

V.2.3.SEGUIMIENTO EN LA CONSULTA DE ALERGIA DE LOS EPISODIOS DE AI

La mediana del tiempo de evolución de los cuadros de AI antes de la llegada a nuestra Unidad, en la serie total de AI, fue de 2 años, con un recorrido entre 1 a 31 años. La mediana del período de seguimiento ha sido de 24 meses (recorrido de 7 a 73 meses). En el 1^{er} año de seguimiento los pacientes tuvieron una mediana de 0 episodios anuales (recorrido entre 0 a 100). Esta misma mediana se mantuvo en los 5 años de seguimiento, aunque las amplitudes de los

valores máximos bajaron según avanzaba el tiempo de seguimiento, de 45 en el 2º año a 2 en el 4º año y a 0 en el 5º año (Tabla VIII). En el 1º año de seguimiento sólo un 55% no tuvo episodios de AI. A partir del 2º año de seguimiento hubo una tendencia al incremento de los pacientes sin episodios de **anafilaxia idiopática** (del 77,4% de 41 pacientes hasta el 87% en el 4º año y el 100% en el 5º año, con 23 y 10 pacientes respectivamente, en seguimiento). (Figura 4).

Los pacientes con AI-G tuvieron una mediana de seguimiento de 30 meses (7-71), mientras que los pacientes con AI-A la misma fue de 17 meses (7-73). El tiempo de evolución de la AI-G al llegar al hospital fue de 2 años (0,03-300 meses), en tanto que la mediana de evolución en los pacientes con AI-A fue de 11,5 meses (0,03-264). Los porcentajes de pacientes con ningún episodio también aumentó entre los pacientes con AI-A y los pacientes con AI-G, según avanzaba el tiempo de seguimiento, hasta el 100% en el 5º año.

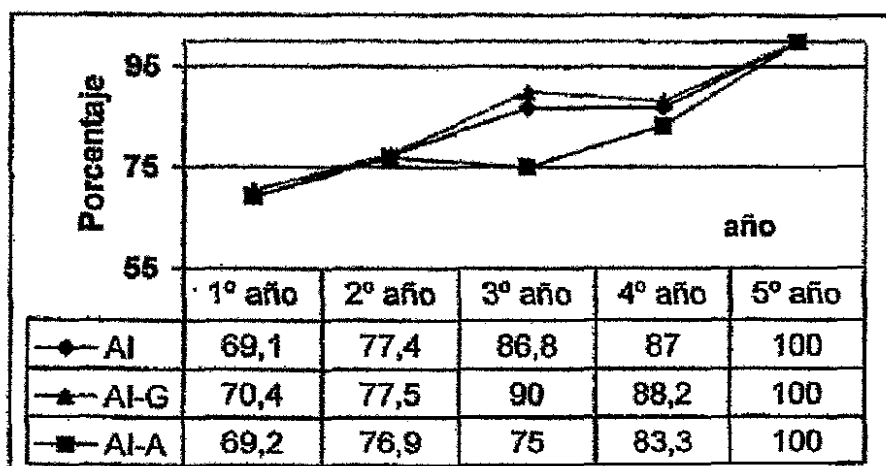


Figura 4: Porcentaje de pacientes con 0 episodios, en cada uno de los años de evolución

De los 81 pacientes diagnosticados de AI a 74 se les ha seguido hasta Diciembre de 1995. Según la terminología de *Wiggins*³⁴⁵ que exige para considerar un paciente en remisión la ausencia de episodios de AI durante 1 año, y que en este año no haya recibido esteroides, 56 de 74 (75,7%) están en remisión, con una mediana de seguimiento de 2 años (recorrido 1 a 5 años). La mediana de duración de la remisión en estos 56 pacientes es de 2,5 años (1 a 18 años) Cincuenta y dos de los cincuenta y seis pacientes (el 92,8%) no han vuelto a tener episodios desde que entraron en remisión, mientras que los 4 restantes

(7,2%) han intercalado episodios de AI entre 2 remisiones. En consecuencia hay 18 pacientes (24,4%) que no están en remisión (Figura 5). De estos 18 pacientes, 5 (27,7%) han tenido algún período de remisión, que un paciente llegó a ser de 2 años. Si unimos a estos 5 pacientes los 4 que han intercalado revividas entre períodos de remisión, forman un grupo de 9 pacientes. En estos 9 pacientes el tiempo medio entre remisión y la primera recidiva es de $3,03 \pm 2,99$ años (mediana 2, recorrido 1 a 18 años).

El tiempo de seguimiento en los pacientes con AI-A tuvo una mediana de 17 meses (7-73), en tanto que entre los pacientes con AI-G la mediana fue 30 meses (7-71). Los tiempos de remisión de la enfermedad entre los pacientes con AI-A tienen una mediana de 1 año, con un recorrido entre 1 a 5; y entre los pacientes con AI-G con una mediana 3 años (recorrido 1-18) (Tabla VIII). Los porcentajes de remisión entre los pacientes con AI-G y AI-A están en torno al 75%.

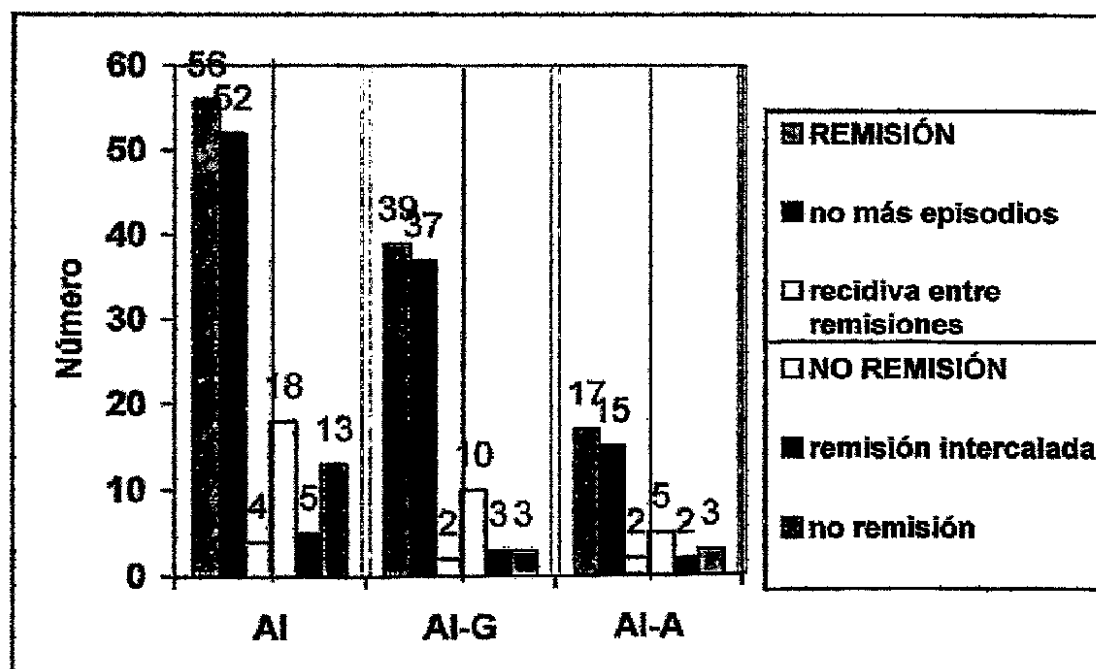


Figura 5. Prevalencias de remisión.

V.2.4.CURSO CLÍNICO TRAS LA TOMA DE ESTEROIDES

Dieciocho pacientes con AI (22,2%) tuvieron episodios frecuentes de AI³⁵⁴ y en consecuencia cumplían criterios para tomar esteroides de forma continúa²⁷⁰. Doce aceptaron tomar esteroides (14,8%), 2 (2,5%) rechazaron tomar esteroides, y 4 (4,9%) tuvieron antes de venir a nuestro hospital un número de

episodios que hubiese sentado la indicación del uso de esteroides de forma continuada, aunque cuando se les vio no tenían episodios tan frecuentes, por lo que no recibieron esteroides. De estos últimos 6 pacientes tenemos datos de seguimiento de 5.

<i>VARIABLE</i>	<i>TIPO DE AI</i>	<i>N</i>	<i>MEDIA ± D. TÍPICA</i>	<i>MEDIANA</i>	<i>RECORRIDO</i>
SEGUIMIENTO en meses	AI	81	28,93±19,64	24	7-73
	AI-G	55	32,43±20,25	30	7-71
	AI-A	26	21,5±16,22	17	7-73
REMISIÓN TOTAL en años	AI	56	3,30±3,10	2,5	1-18
	AI-G	39	3,94±3,46	3	1-18
	AI-A	17	1,82±1,13	1	1-5
REMISIÓN EN HOSPITAL en meses	AI	56	2,46±1,36	2	1-5
	AI-G	39	2,74±1,37	3	1-5
	AI-A	17	1,82±1,13	2	1-5
EVOLUCIÓN años antes de la consulta	AI	81	4,44±5,91	2	1-31
	AI-G	55	4,83±6,11	2	1-31
	AI-A	26	3,61±5,47	1	1-21
MEDIA ANUAL de episodios tras la consulta	AI	80	0,65±2,19	0	0-18
	AI-G	54	0,82±2,61	0	0-18
	AI-A	26	0,27±0,49	0	0-2
Nº EPISODIOS 1º AÑO	AI	80	2,19±11,46	0	0-100
	AI-G	54	3,03±13,90	0	0-100
	AI-A	26	0,42±0,7	0	0-2
Nº EPISODIOS 2º AÑO	AI	53	1,26±6,21	0	0-45
	AI-G	40	1,60±7,13	0	0-45
	AI-A	13	0,23±0,43	0	0-1
Nº EPISODIOS 3º AÑO	AI	38	0,21±0,62	0	0-3
	AI-G	30	0,25±0,66	0	0-3
	AI-A	8	0,25±0,46	0	0-1
Nº EPISODIOS 4º AÑO	AI	23	0,26±0,69	0	0-2
	AI-G	17	0,23±0,66	0	0-2
	AI-A	6	0,33±0,81	0	0-2
Nº EPISODIOS 5º AÑO	AI	10	0,00±0,00	0	0-0
	AI-G	9	0±0	0	0-0
	AI-A	1	0±0	0	0-0

Tabla VIII. Seguimiento de los episodios de AI en la consulta de Alergia.

Entre los 12 pacientes que recibieron esteroides de forma continuada, la duración del tratamiento esteroideo fue de $9,41 \pm 4,73$ meses. La mediana de episodios que tuvieron en el 1^{er} año tras comenzar con los esteroides fue de 0 con un recorrido entre 0 a 5 y con un 58,3% (7) no teniendo episodios de AI. En el 2^o año sólo 1 paciente de 7 tuvo 1 episodio de anafilaxia (14,3%), y el resto no tuvo ningún episodio (mediana 0). (Tabla IX). La mediana de episodios anuales en los pacientes que tomaron esteroides, tras la toma de los mismos, fue de 0 (recorrido 0-6). En la serie presentada no hemos encontrado, entre los enfermos que completaron el tratamiento esteroideo, ningún enfermo que no haya respondido al tratamiento esteroideo o que haya tenido episodios de AI tras disminuir los esteroides por debajo de una dosis umbral. De los 3 pacientes que actualmente están recibiendo esteroides, uno de ellos no ha tenido ningún episodio en los 6 meses que lleva con tratamiento, y 2 han tenido 2 episodios respectivamente, aunque solo llevan 6 meses de seguimiento y habrá que contemplar la evolución posterior.

La mayoría de los pacientes que tomaron esteroides formaron parte del subtipo de AI-G (10 pacientes), mientras que solo 2 pacientes tuvieron AI-A.

Hubo una diferencia significativa ($p=0,03$) en los pacientes que tomaron esteroides, entre el número de episodios acaecidos en el año previo a venir a la consulta ($13,83 \pm 10,78$) y en el 1^o año de seguimiento ($1,41 \pm 2,15$). Esta diferencia fue también significativa ($p=0,003$) en los 5 pacientes que debieron tomar esteroides (el año antes de venir a la consulta $8,60 \pm 3,20$, el año después de venir a la consulta $0,20 \pm 0,44$). No hubo diferencias entre los 2 grupos en el número de episodios del 1^{er} año de seguimiento ($p=0,1$). (Figura 6)

Por otra parte los pacientes que no tomaron esteroides tenían un tiempo de evolución de la enfermedad ($10,16 \pm 7,96$ años), mayor que la de los pacientes que tomaron esteroides ($4,08 \pm 4,14$ años), aunque las diferencias no fueron significativas (t de Student, $p=0,12$).

<i>VARIABLE</i>	<i>TIPO DE AI</i>	<i>N</i>	<i>MEDIA± D.TÍPICA</i>	<i>MEDIANA</i>	<i>RECORRIDO</i>
Nº EPISODIOS	AI	12	1,16±1,69	0	0-5
1º AÑO	AI-G	10	1,1±1,72	0	0-5
tras tto esteroideo	AI-A	2	1,5±2,12	1,5	0-3
Nº EPISODIOS	AI	7	0,14±0,37	0	0-1
2º AÑO	AI-G	6	0,16±0,4	0	0-1
tras tto esteroideo	AI-A	1	0±0	0	0
Nº EPISODIOS	AI	6	0±0	0	0-0
3º AÑO	AI-G	5	0±0	0	0-0
tras tto esteroideo	AI-A	1	0±0	0	0
Nº EPISODIOS	AI	2	0±0	0	0-0
4º AÑO	AI-G	2	0±0	0	0-0
tras tto esteroideo	AI-A				
Nº EPISODIOS	AI	2	0±0	0	0-0
5º AÑO	AI-G	2	0±0	0	0-0
tras tto esteroideo	AI-A				
DURACIÓN	AI	12	9,42±4,74	9	3-18
tto esteroideo	AI-G	10	10,3±4,62	11	4-18
	AI-A	2	5±2,82	5	3-7
Nº TOTAL DE	AI	12	1,25±1,91	0	0-6
EPISODIOS	AI-G	10	1,20±1,98	0	0-6
tras tto esteroideo	AI-A	2	1,5±2,12	1,5	0-3

Tabla IX. Número de episodios de AI tras tratamiento esteroideo.

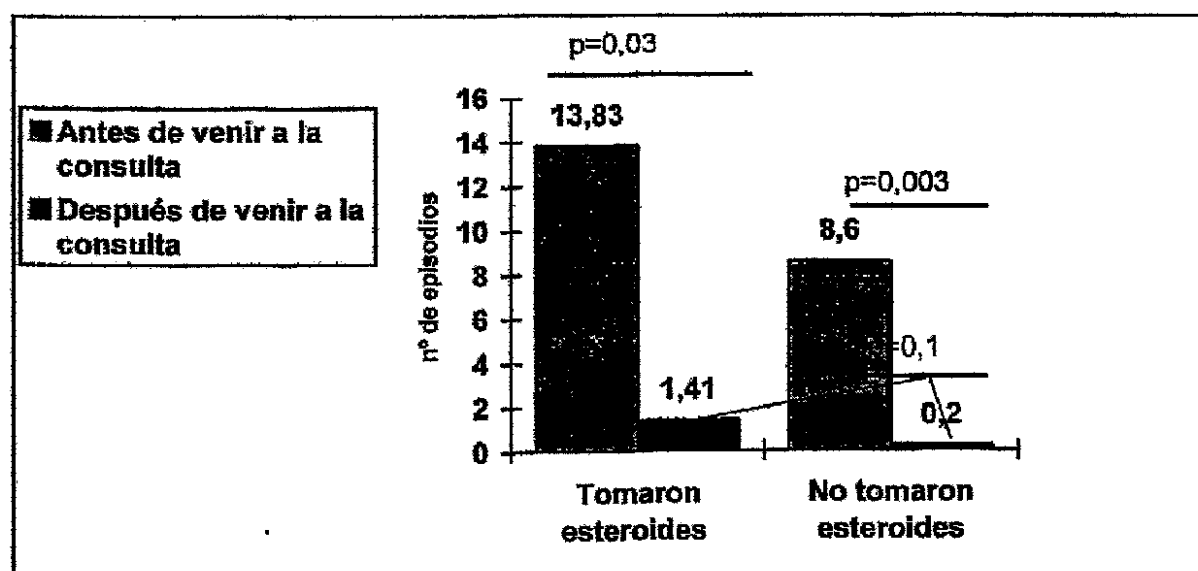


Figura 6. Comparaciones del número de episodios de AI entre pacientes que recibieron esteroides y los que no recibieron esteroides.

V.2.5.PRESENCIA DE EPISODIOS DE ANAFILAXIA CON CAUSA IDENTIFICADA

Once pacientes de la serie total de AI (13,6%) tuvieron también, aparte de los episodios de AI, episodios de **anafilaxia** achacables a causas identificadas de **anafilaxia**. Dos (2,5%) fueron por alimentos, 7 (9,6) por el ejercicio, 1 por medicamentos (1,2%) y uno tuvo dos causas de **anafilaxia**. En este último caso este paciente tenía episodios por alimentos (nueces y melocotón) y en otras ocasiones por ejercicio. Los alimentos implicados se encuentran detallados en el apartado de **alergia alimentaria**. Diez de estos pacientes pertenecían al grupo con AI-G, lo que significa el 18,2% de los mismos. Mientras que solo uno de los pacientes con **anafilaxia** de causa conocida formaba parte del grupo de AI-A, el cual presentaba 1 episodio de **anafilaxia** por ejercicio.

La mediana de episodios de **anafilaxia** de causa evidente en los 81 pacientes de la serie fue de 0 (recorrido entre 0 a 15). La mediana de episodios de **anafilaxia** conocida, entre los 11 pacientes con episodios de **anafilaxia** conocida, fue de 2 (recorrido 1 a 15). El paciente con 15 episodios tenía episodios de **anafilaxia** por alimentos y por ejercicio. Entre los 55 pacientes con AI-G la mediana de episodios de **anafilaxia** de causa conocida también fue de 0, con un recorrido similar de 0 a 15. La mediana de episodios de **anafilaxia** entre los 10 pacientes con AI-G y otros episodios de **anafilaxia** de causa identificada fue de 2 con un recorrido entre a 1 a 15 episodios (Tabla X).

V.2.6.HIPERSENSIBILIDAD A *ANISAKIS SIMPLEX*

Se realizaron 43 determinaciones de IgE específica para *anisakis simplex* (AK), en otros tantos pacientes de la serie de AI. Catorce pacientes eran AI-A y 27 pertenecían al grupo AI-G. A 10 pacientes de la serie también se le realizaron pruebas cutáneas a AK, a 3 de los cuales no se les había realizado determinación de IgE específica. En los 10 casos en los que se realizó pruebas cutáneas a AK, todas las pruebas cutáneas fueron negativas. En los 7 pacientes, en los que se realizaron de forma simultánea IgE específica y pruebas cutáneas a AK, ambas fueron negativas

Entre los 43 sueros, a los que se les realizó determinación de IgE específica a AK, 40 tuvieron la IgE de clase 0 (93,1%), en tanto que 3 tuvieron la IgE mayor o igual a clase 3. Describimos brevemente las características clínicas

de estos pacientes: La paciente nº 15 fue una mujer de 52 años, con una IgE para AK de 75,7 K.U./L. Refería una historia de varios episodios de angioedema, afectación de vía respiratoria alta y 1 episodio con vómitos, durante un período de 35 años. En los 5 últimos años no ha tenido ningún episodio más, haciendo una dieta libre que incluía pescado. Los episodios ocurrían 2 ó 2 horas y media de la última comida, siempre con alimentos diferentes. El paciente nº 37 era un varón de 17 años con una IgE específica para AK de 18,2 K.U./L. Refería un episodio de anafilaxia inducido por el ejercicio, 3 de origen idiopático y varios episodios de urticaria tomando diversos crustáceos o si inhalaba el humo de los mismos. Dicho paciente tenía pruebas cutáneas positivas a diversos crustáceos. Consumía todo tipo de pescado sin reacción adversa alguna. El paciente nº 53 era una mujer de 53 años con una IgE específica de 6,23 K.U./L. Desde hacía 9 meses tenía brotes diarios de urticaria generalizada y angioedema de párpados y labios, que notaba cuando se levantaba por la mañana de la cama. Uno de los episodios asoció ronquera y edema de lengua. También realizaba una dieta que incluía pescado.

Para establecer si la prevalencia de hipersensibilidad a AK se encuentra incrementada en nuestros pacientes con AI, con referencia a otros grupos de población; comparamos la prevalencia de sensibilización a AK en los 43 sueros comentados de AI, con la prevalencia de sensibilización a AK en 116 pacientes que acudieron, de forma consecutiva, a nuestra consulta entre los meses de Mayo a Junio de 1996, por diversas razones y que fueron utilizados como controles. La muestra de controles estaba formada por un 40,5% (47) de pacientes atópicos, un 22,44% (26) de pacientes con urticaria, un 39,3% (33) de pacientes con asma, un 9,5% (8) de pacientes con rinitis, y un 37,1% (43) de pacientes con asma y rinitis. Cuatro pacientes (3,4%) acudieron a la consulta exclusivamente para estudio de reacciones adversas a medicamentos, y 2 (1,7%) por patología ocular no alérgica.

Si el punto de corte para considerar como positivo la determinación de IgE a AK se establece en 0,35 K.U./l un 14,6% (17) de los pacientes controles tuvo una IgE positiva para AK. Si el punto de corte se establece en 0,70 un 9,4% (11) de los mismos pacientes tuvo IgE positiva para AK. Si el punto de corte es 3,5 K.U./L (clase 3) el porcentaje de IgE positiva para AK es de 3,5%. Si estos porcentajes se comparan con el 6,97% de positividad para AK en los 43 sueros con AI las diferencias no son significativas tanto para el corte de 0,35 ($p=0,3$), como para el corte de 0,70 ($p=0,76$), ni para el corte de clase 3 ($p=0,38$). (Figura 7).

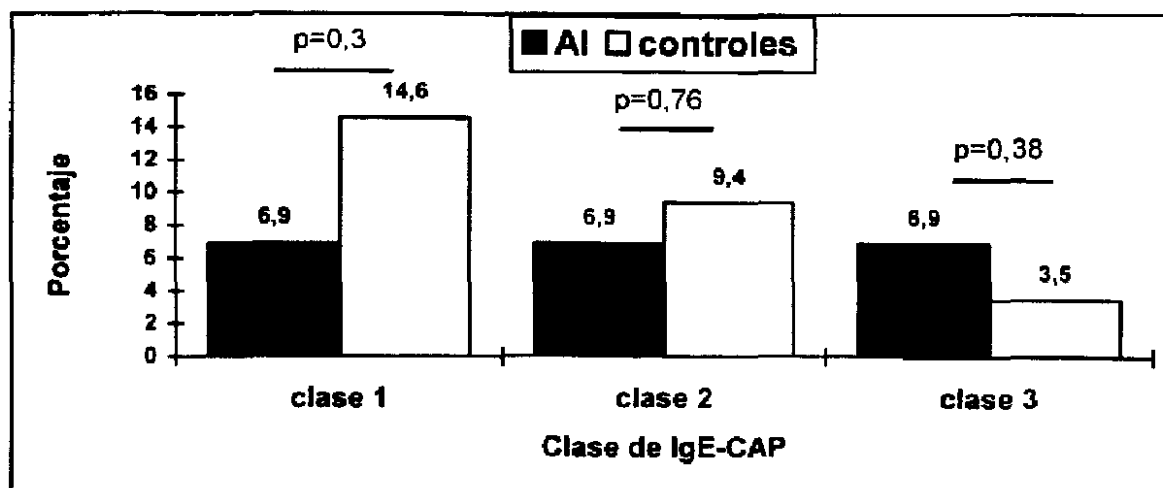


Figura 7. Comparaciones de prevalencias de hipersensibilidad a AK entre pacientes con AI y controles.

Los pacientes con AI tuvieron una IgE total con una mediana de 101 U.I./mL (recorrido 2-1739), mientras que los controles la mediana de la IgE total fue de 296 (18-1738), siendo las diferencias significativas ($p=0,01$). Los 17 pacientes controles con una IgE AK mayor o igual a la clase 1, la mediana de la IgE total fue de 409 U.I./mL (recorrido 29-1738), siendo también las diferencias muy significativas, con los pacientes con AI ($p=0,002$). No hubo diferencias en la cantidad de IgE específica para AK ($p=0,25$) entre los pacientes de la serie de AI (mediana 0, recorrido 0-75,7 U.I./L) y los pacientes controles (mediana 0, recorrido 0-50,8 U.I./L).

Los 17 pacientes controles con una IgE específica para AK mayor o igual a 1, 6 tenían urticaria, 8 eran atópicos, 5 tenían asma intrínseco, y 1 paciente había acudido a la consulta por conjuntivitis. De estos 17, dos referían tener episodios de urticaria tras la ingesta de pescado, aunque ambos también tenían episodios de urticaria sin relación con la ingesta de pescado, en un caso de carácter agudo recidivante y en otro caso crónico durante 6 meses. Entre los pacientes controles con urticaria el porcentaje de sensibilización era del 28,6% y del 6,9% para los puntos de corte de clase 1 y 2 respectivamente; mientras que en el grupo control sin urticaria el porcentaje de sensibilización era del 14,3% y del 6% para los mismos puntos de corte. No hubo diferencias en el porcentaje de sensibilización a AK entre los 2 grupos (control urticaria, control no urticaria) para ningún punto de corte. Tampoco hubo diferencias entre estos 2 grupos en la IgE

específica para **AK** (grupo control con urticaria mediana 0 y recorrido entre 0 a 3,23; grupo control sin urticaria mediana 0 y recorrido 0-50,8) (Figura 8)

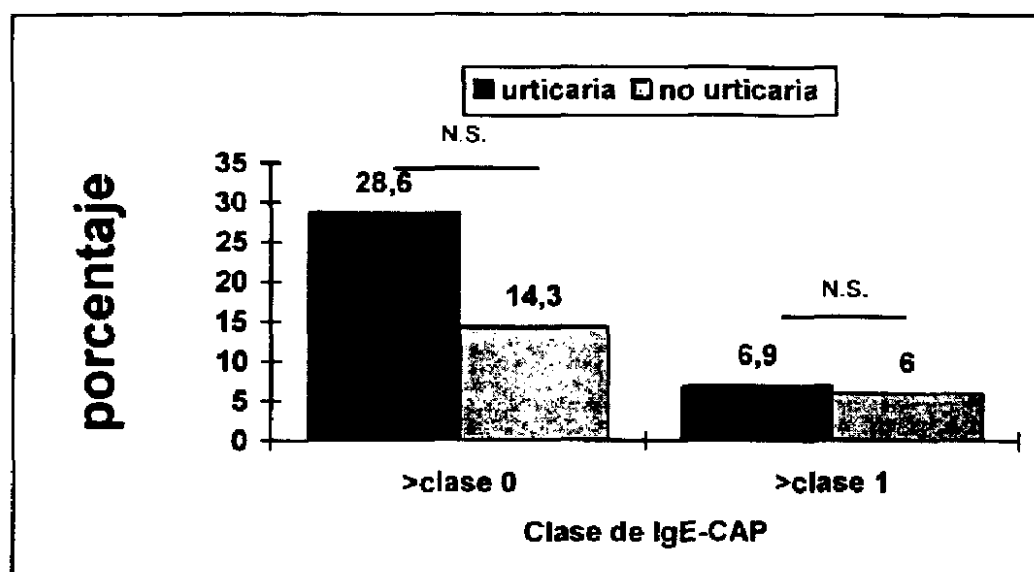


Figura 8. Comparaciones de prevalencia de hipersensibilidad a AK entre controles con y sin urticaria.

V.2.7.PRESENCIA DE ENFERMEDADES ATÓPICAS (Tabla X)

En el 33,8% de los pacientes de la serie total de **AI** se recogieron antecedentes familiares de enfermedades atópicas (26 de 77 pacientes). Treinta y nueve pacientes con **AI** (48%) fueron atópicos. Tres (3,7%) pacientes tuvieron asma bronquial, 6 (7,4%) tuvieron rinitis, 24 (29,6%) asma y rinitis, 16 (19,8%) alergia alimentaria y 3 (3,7%) **anafilaxia** por alimentos. La serie de **AI-G** tuvo porcentajes de rinitis y asma al mismo tiempo del 41,8%. Las enfermedades atópicas se presentaron en 6 pacientes (el 23,1%). Los pacientes con **AI-A** tuvieron porcentajes de asma y rinitis al mismo tiempo y de alergia alimentaria del 11,5% (Figura 9)

La mediana del tiempo de evolución de las enfermedades atópicas, en el momento del diagnóstico, entre los pacientes con **AI** era de 60 meses (recorrido 1-540). Los pacientes con **AI-G** tenían una mediana de duración de la enfermedad atópica fue de 60 meses (recorrido 7-540), mientras que la mediana en los pacientes con **AI-A** fue de 30 meses con recorrido entre 1 a 48 meses (Tabla X).

Según el score de Aas¹ entre los 42 pacientes con AI que tuvieron asma (51,8%) alérgico o intrínseco, 2 sólo tenían la puntuación mayor de 5 (2,5%). Entre los pacientes con AI-G el 63,1% (35) de los pacientes tuvieron asma, de los cuales 1 solo tenía una puntuación de 1 (el 2,9%). Entre los pacientes con AI-A 7 de 26 (26,9%) tuvieron asma, con un paciente teniendo una puntuación de 5 (el 14,3%).

La mediana de la IgE total de la serie de AI fue de 87 U.I./mL (recorrido 2-1793). La mediana de eosinófilos fue de 150/ μ L, mientras que la de los basófilos fue de 40/ μ L. Hubo una correlación entre el número de eosinófilos y el de basófilos ($r=0,28$, $p=0,014$). Entre los pacientes con AI-G la mediana de la IgE total fue de 135 U.I./mL, la de eosinófilos de 165/ μ L y la de basófilos fue de 40/ μ L. Por su parte los valores de la mediana para el grupo de AI-A fueron para la IgE de 62 U.I./mL, la de eosinófilos 165/ μ L y la de basófilos 30/ μ L (Tabla X).

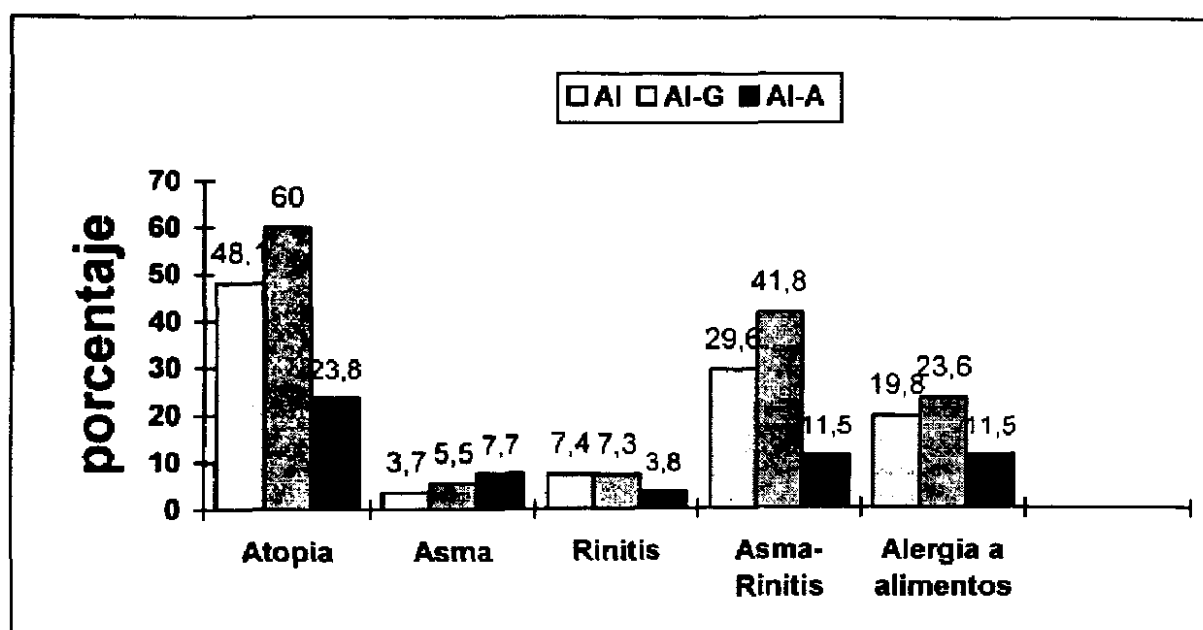


Figura 9. Distribución de enfermedades atópicas entre los pacientes de la serie.

En 49 de los 81 pacientes con AI se detectaron pruebas cutáneas positivas a neumoaérgenos habituales de nuestra área. Cuarenta y uno de los 49 pacientes (83,7%) tuvieron pruebas positivas a polen, de los cuales 28 sólo tuvieron pruebas cutáneas positivas para polen y 13 compartieron sensibilización a polen y otros neumoaérgenos (57,1% y 26,5% respectivamente). El 22,5% de los pacientes (13) tuvieron pruebas cutáneas positivas a epitelios, el 20,4% (12)

tuvieron pruebas cutáneas positivas a ácaros del polvo domestico, y el 10,2% (5) a hongos. La mediana de pruebas cutáneas positivas a neumoaérgenos habituales de nuestra área para los 81 pacientes de la serie fue de 1. Entre los pacientes atópicos con AI con enfermedades respiratorias alérgicas el 30,6% de los pacientes presentaron un modelo estacional de síntomas (11 pacientes), un 38,9% (14) un modelo perenne con exacerbaciones estacionales y por fin un 30,6% (11) un modelo perenne simple. Los pacientes con AI-G tuvieron el mismo orden de frecuencias de sensibilización que los pacientes con AI; es decir la sensibilización a pólenes fue la mayor, con un 79,5%, y la menos frecuente la sensibilización a hongos con un 9,1%, mientras que la sensibilización a epitelios y ácaros del polvo domestico tuvieron valores intermedios con un 33,5% y un 30,6% respectivamente. Los 6 pacientes con enfermedades atópicas y AI-A, todos tuvieron sensibilización única y exclusivamente a pólenes (Figura 10).

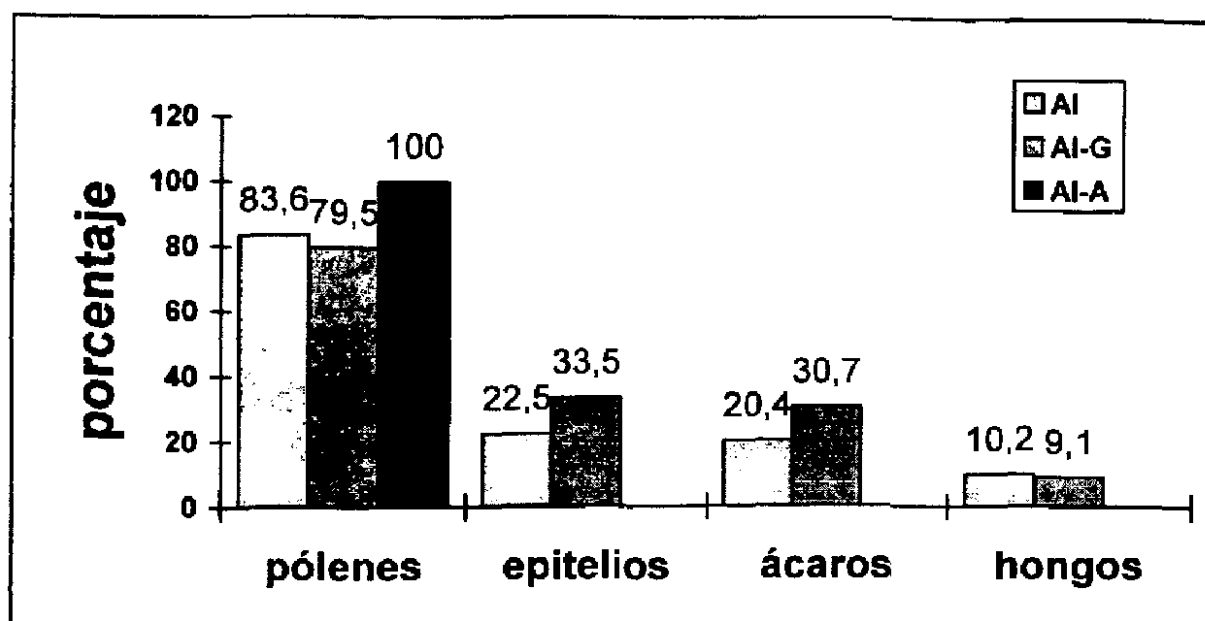


Figura 10. Distribución de las prevalencias de hipersensibilidad a los diferentes tipos de neumoaérgenos.

Entre los pacientes con AI hubo 16 (19,8%) con alergia alimentaria. Catorce pacientes (17,3%) tuvieron alergia productos vegetales, 1 paciente a crustáceos y 1 paciente tuvo alergia a productos de diferentes reinos y familia de alimentos (vegetales y crustáceos). Entre los pacientes con AI-G la prevalencia de alergia alimentaria fue del 23,6%. Entre los pacientes con AI-A la prevalencia fue del 11,5%, siendo los 3 casos de alergia a productos del reino vegetal (Figura 11) La mediana de alimentos con hipersensibilidad a los que reaccionaron los 81

pacientes con **AI** fue de 0 (recorrido 0 a 5 alimentos). La mediana y el recorrido de alimentos a los que reaccionaron los pacientes con **AI-G** fue la misma que la serie total de **AI**. Entre los pacientes con **AI-A** la mediana fue 0 con un recorrido entre 0 a 4.

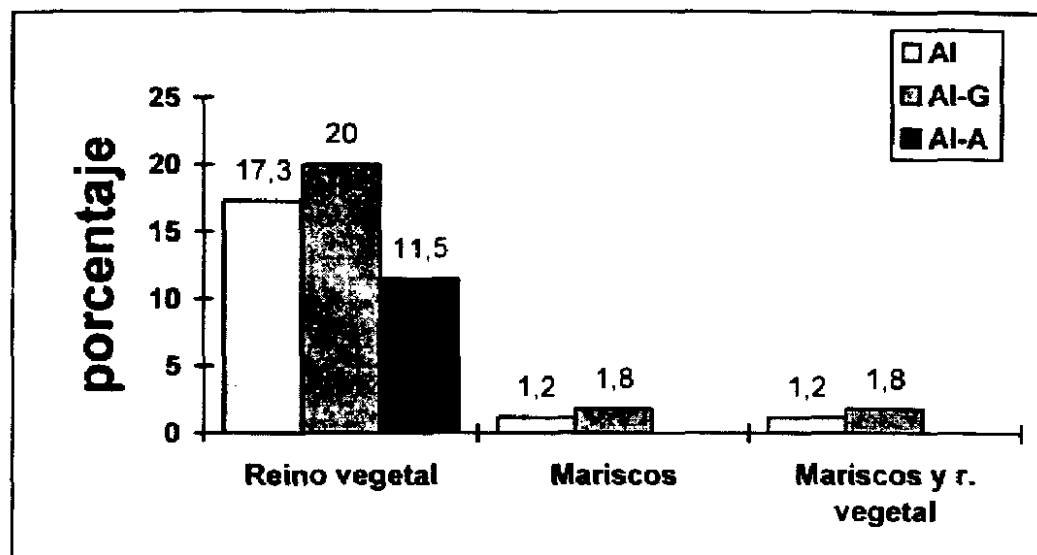


Figura 11. Distribución de las prevalencias de hipersensibilidad a los diferentes alimentos.

Catorce pacientes (14,81%) de la serie total de **AI** tuvieron un síndrome oral como única manifestación clínica de su alergia alimentaria, 1 (1,2%) tuvo urticaria y 3 (3,7 %) **anafilaxia** y síndrome oral, uno de los cuales con afectación vascular (Figura 12). En los 16 pacientes con alergia alimentaria el diagnóstico se realizó por historia clínica y pruebas cutáneas. En 15 pacientes el cuadro apareció dentro de la media hora de la ingesta, en tanto que en el enfermo restante la reacción al alimento fue entre media y 1 hora de la ingesta del alimento. El síndrome oral apareció en el 16,4% de los pacientes con **AI-G**, la urticaria por alimentos en el 1,8% de los mismos, y finalmente la **anafilaxia** por alimentos en el 4,4% de los casos de **AI-G**. Mientras tanto los 3 pacientes con alergia alimentaria con **AI-A** solo manifestaron la misma como síndrome oral.

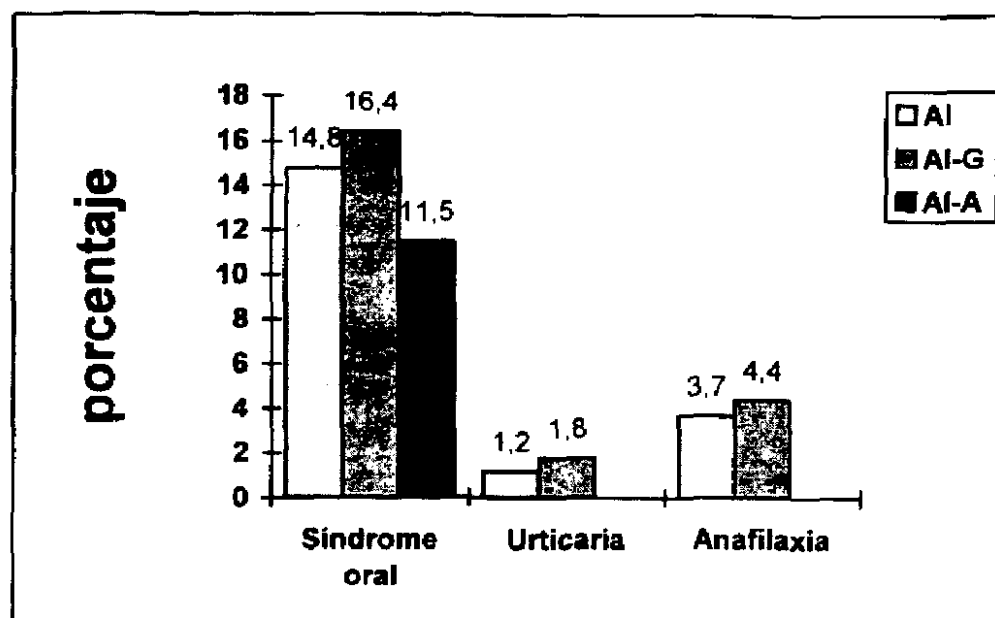


Figura 12. Distribución de prevalencias de los diferentes síndromes sufridos por los pacientes con **alergia alimentaria**.

En 36 pacientes de 75 (el 48%), se evidenció pruebas cutáneas positivas a alimentos, de los que 16 tuvieron correlación con episodios de **alergia alimentaria**, como queda dicho. El porcentaje de pruebas cutáneas a alimentos fue del 60,8% entre los pacientes con **AI-G** y del 20,8% entre los pacientes con **AI-A**.

Se realizaron pruebas cutáneas al látex en 31 pacientes, siendo positivo en 3 (el 9,7%). Estos 3 pacientes no referían episodios de **anafilaxia** u otro cuadro clínico con el látex, ni pertenecían a ningún grupo de riesgo para hipersensibilidad al látex. Uno de los pacientes tenía **AI-G** y los 2 restantes tenía **AI-A**.

V.2.8.PRESENCIA DE URTICARIA O ANGIOEDEMA IDIOPÁTICOS (TablaXI)

En el 58% de los casos de **AI** (47 pacientes) hubo presencia de urticaria o angioedema idiopáticos. En el 47,3% (38 casos) de los 81 pacientes con **AI**, la urticaria precedió a la aparición de los episodios de **anafilaxia**. La mayoría de estos 47 pacientes tuvieron urticaria y angioedema al mismo tiempo (31 pacientes, el 66%), mientras que 11 pacientes (23,4%) presentaron urticaria, y sólo 5 (10,6%) presentaron angioedema. (Figura 13). En cuanto a la frecuencia de presentación de los brotes de urticaria, la mayoría se presentaron como urticaria aguda recidivante (25 pacientes con el 53,2%), mientras que 4 (8,5%) tuvieron un sólo brote y 18 (38,3%) se presentaron como urticaria crónica. En

consecuencia el 61,7% (29 pacientes) de los enfermos con AI y urticaria, esta se presentó como aguda (Figura 13).

VARIABLE	TIPO DE AI	N	MEDIA± D.TÍPICA	MEDIANA	RECORRIDO
IgE TOTAL	AI	75	211,17±313,73	87	2-1793
U.L. mL	AI-G	50	268,88±364,67	135	2-1793
	AI-A	25	95,76±105,55	62	2-402
EOSINÓFILOS	AI	77	208,88±194,91	150	10-1150
en sangre	AI-G	52	220,17±177,9	165	20-730
periférica, por µL	AI-A	25	185,4±228,44	140	10-1150
BASÓFILOS	AI	75	40,68±21,28	40	10-110
en sangre	AI-G	51	45,11±22,04	40	10-110
periférica, por µL	AI-A	24	31,25±16,23	30	10-60
DURACIÓN DE	AI	35	113,34±126,86	60	1-540
ATOPIA	AI-G	31	124,45±130,62	60	7-540
en meses	AI-A	4	27,25±24,37	30	1-48
SCORE ASMA	AI	42	2,52±1,37	3	1-5
según Aas	AI-G	35	2,48±1,31	3	1-5
	AI-A	7	2,71±1,7	3	1-4
FEV1	AI	50	103,35±19,13	103	50-147
% del FEV1	AI-G	43	104,93±18,69	104	53-147
	AI-A	7	94,57±22,1	100	50-116
NÚMERO DE	AI	81	2,16±2,71	1	0-12
P.C+ a	AI-G	55	2,81±2,97	2	0-12
neumoalérgenos	AI-A	26	0,76±1,17	0	0-4
Nº ALIMENTOS	AI	81	0,54±1,20	0	0-5
con Alergia	AI-G	55	0,63±1,28	0	0-5
alimentaria	AI-A	26	0,34±1,01	0	0-4
NÚMERO DE	AI	75	5,59±10,23	0	0-58
P.C+ a alimentos	AI-G	51	6,92±11,62	3	0-58
	AI-A	24	2,75±5,51	0	0-15
TIEMPO DE	AI	16	0,06±0,25	0	0-1
REACCIÓN al	AI-G	13	0,07±0,27	0	0-1
alimento	AI-A	3	0±0	0	0-0
NÚMERO DE	AI	81	0,42±1,81	0	0-15
EPISODIOS DE	AI-G	55	0,60±2,17	0	0-15
ANAFILAXIA	AI-A	26	0,03±0,19	0	0-1
DE CAUSA CONOCIDA					

Tabla X. Datos de las variables relacionadas con las enfermedades atópicas.

La urticaria se presentó en el 47,3% de los pacientes con **AI-G**, apareciendo la urticaria antes que los episodios de **AI** en el 36,3% de los mismos. Un 76,9% de los pacientes con urticaria y **AI-G** tuvieron angioedema, mientras que el porcentaje de urticaria aguda apareció en el 57,1% de los mismos casos. Por su parte los pacientes con **AI-A** tuvieron una gran prevalencia de urticaria (el 80,8%), presentándose la urticaria en el 69,2% de los casos antes de los episodios de **anafilaxia**. La presencia de angioedema y urticaria aguda fue del 76,2% y del 57,1% respectivamente entre los pacientes de la serie de **AI-A** (Figura 13).

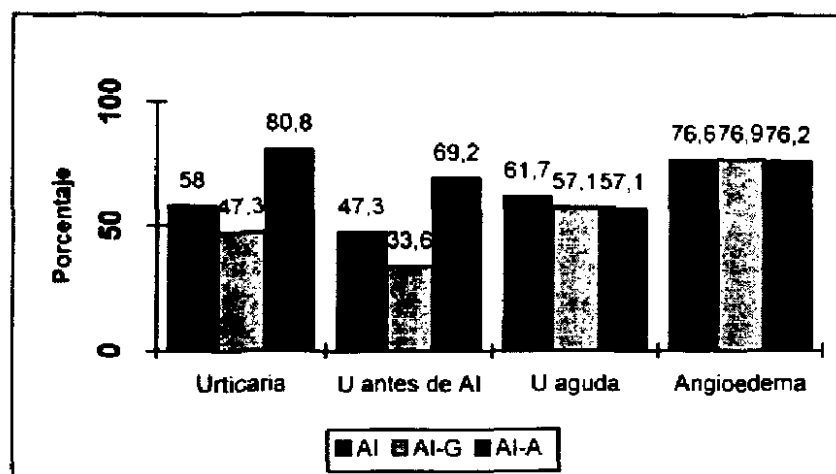


Figura 13. Prevalencia de urticaria y características de la enfermedad urticarial.

En el 82,1% (32 de 39) de los pacientes de **AI** las lesiones de la urticaria duraban menos de 24 horas, con una mediana de 1 día (recorrido 1 a 5). Cuando los pacientes llegaron a la consulta la mediana del tiempo de evolución de la urticaria fue de 30 meses (0,03-264). Si añadimos el tiempo en que las lesiones persistieron durante su seguimiento la mediana fue de 48 meses (0,03-272). Al 2º año de evolución la urticaria persistía en el 77,5% de los pacientes (31 de 42). Este porcentaje se mantuvo en cifras similares durante el 3º, 4º y el 5º año (72,2%, 71,9% y 69,2% respectivamente). En 23 pacientes las lesiones habían comenzado en un intervalo de 5 a 10 años. De estos 23 pacientes, 13 (43,5%) mantenían las lesiones más de 10 años (Figura 14).

En los pacientes con **AI-G** la mediana de la duración de las lesiones fue de 1 día (1-2), con una mediana de duración de la enfermedad urticarial al llegar

a la consulta de 36 meses (0,03-240) y una duración total de la enfermedad urticarial de 54 meses (0,03-264). En tanto que los pacientes con **AI-A** la mediana de duración de las lesiones urticariales fue de 1 (1-5), con una mediana de duración de la enfermedad urticarial al llegar a la consulta de 13,5 meses (0,03-264) y una duración total de la misma de 40 meses (0,03-272). El porcentaje de persistencia de la enfermedad urticarial entre el 2º y el 5º año entre los pacientes con **AI-G** tuvo un curso descendente constante desde el 72% del 2º año al 62,5% del 5º año. Por otra parte los pacientes con **AI-A** la enfermedad urticarial persistió en la mayoría de los años por encima del 80% (figura 14.).

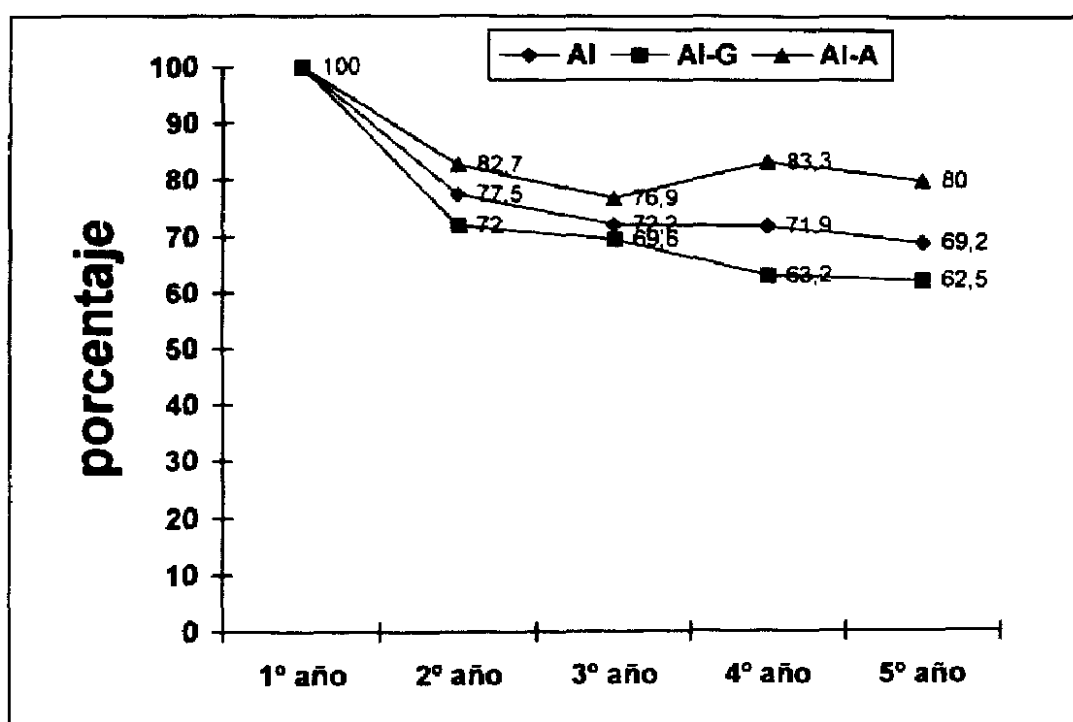


Figura 14. Porcentaje de pacientes con 0 episodios de urticaria en cada uno de los años de evolución.

Siete pacientes con **AI** (8,6%) referían exacerbaciones de los episodios de **anafilaxia** con AINEs, otros 2 (2,5%) referían exacerbaciones de urticaria con estos medicamentos. La media de las fracciones C3 y C4 fueron de $83,29 \pm 15,16$ y $37,83 \pm 12,66$ mgr/dl respectivamente. Tan sólo 2 pacientes (el 2,66%) tuvieron el C4 bajo, pero con el C1 Inhibidor esterasa normal, tanto antigénicamente como funcionalmente. Estos pacientes pertenecían al grupo de **AI-G** (Tabla XI). En 23 pacientes se determinó los ANA siendo negativos en 19 (83,6%) o en una dilución positiva (1/40) en el restante (4 pacientes ó 17,4%).

El porcentaje de exacerbación de la urticaria o AI con aspirina entre los pacientes con AI-G fue del 9,1% y en AI-A del 15,4%. Las fracciones del complemento C3 y C4 y ANA entre los pacientes con AI-A y AI-G se muestran en la Tabla XI.

A 14 de 42 pacientes con AI (33,3%) se les indicó tratamiento continuo para la urticaria. Nueve (21,4%) recibieron tratamiento con anti-H1, bien solos o en diferentes combinaciones. Uno (2,4%) recibió doxepina y 2 (4,8%) necesitaron tratamiento esteroideo continuo. La mediana de la duración del tratamiento continuo fue de 0 meses (recorrido 0-72).

Al 24% de los pacientes con AI-G se les indicó tratamiento continuo para su urticaria, recibiendo el 20% (5) uno o 2 anti-histamínicos, y el 4% (1) recibiendo tratamiento con doxepina. Por su parte los pacientes con AI-A el 47,1% recibieron tratamiento continuo para su urticaria, con un 29,4% (5) recibiendo uno o 2 antihistamínicos, el 5,8% (1) doxepina y 2 (el 11,7%) esteroides orales (Figura 15.). La mediana de la duración del tratamiento fue 0 meses para ambos subtipos de AI, con un recorrido de 0 a 72 meses entre los pacientes con AI-G, y de 0 a 40 entre los pacientes con AI-A (Tabla XI.).

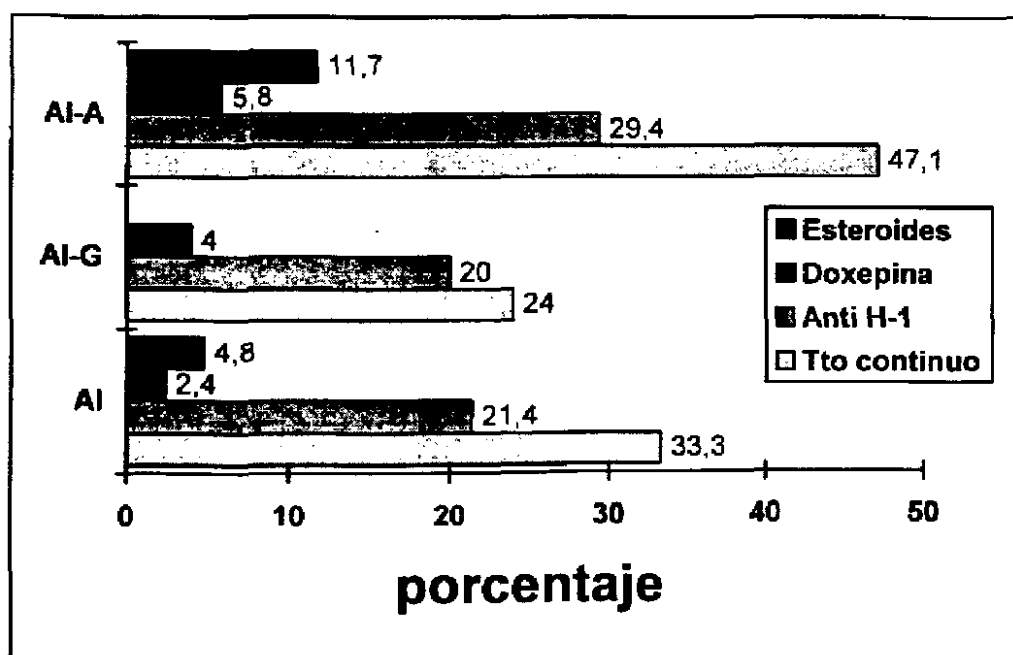


Figura 15. Distribución de los porcentajes de tratamientos ensayados para controlar las lesiones de urticaria.

<i>VARIABLE</i>	<i>TIPO DE AI</i>	<i>N</i>	<i>MEDIA± D.TÍPICA</i>	<i>MEDIANA</i>	<i>RECORRIDO</i>
SCORE DE TRATAMIENTO	AI	42	0,69±1,33	0	0-5
	AI-G	25	0,32±0,16	0	0-3
	AI-A	17	1,23±1,82	0	0-5
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO en meses	AI	38	5,5±14,73	0	0-72
	AI-G	23	4,21±15,21	0	0-72
	AI-A	15	7,46±14,25	0	0-40
DURACIÓN DE LA URTICARIA antes de llegar al Hospital, en meses	AI	46	67,11±81,45	30	0,03-264
	AI-G	26	69,69±80,13	36	0,03-240
	AI-A	20	63,75±85,1	13,5	0,03-264
DURACIÓN TOTAL DE LA URTICARIA, en meses	AI	46	79,92±82,79	48	0,03-272
	AI-G	26	79,61±80,75	54	0,03-264
	AI-A	20	80,32±87,47	40	0,03-272
DURACIÓN DE LAS LESIONES, en días	AI	38	1,41±0,99	1	1-5
	AI-G	23	1,09±0,3	1	1-2
	AI-A	15	1,77±1,35	1	1-5
C3 mgr/dl	AI	75	83,29±15,16	82	43-123
	AI-G	53	83,41±15,7	83	43-123
	AI-A	22	83±13,94	82	45-117
C4 mgr/dl	AI	75	37,83±12,66	35	10-71
	AI-G	53	38,28±12,63	36	10-71
	AI-A	22	36,72±12,94	32	20-65
ANA primera dilución positiva	AI	23	6,96±15,50	0	0-40
	AI-G	15	5,33±14,07	0	0-40
	AI-A	8	10±18,51	0	0-40

Tabla XI. Datos de las variables relacionados con la enfermedad urticarial.

V.2.9.HIPERSENSIBILIDAD A LA PENICILINA

En 69 pacientes con AI se realizaron pruebas cutáneas con los determinantes mayores y menores de la penicilina (PPL y MDM y penicilina G). En 4 pacientes (4,9%) las pruebas cutáneas para PPL y MDM fueron positivas (2 para PPL y 2 para MDM). Sin embargo sólo uno de los pacientes mostró una historia anterior de reacción adversa (urticaria aguda) con un beta-lactámico. En 37 de los pacientes se realizó pruebas cutáneas con la amoxicilina a una concentración de 25 mgr/mL siendo en todos los casos negativa.

Cuando se comparó el porcentaje de hipersensibilidad a la penicilina en una población control de 25 pacientes que acudieron a nuestra consulta de

forma consecutiva en el mes de Junio de 1995, y que no referían historia de reacción adversa con la penicilina, el porcentaje fue muy similar al de los pacientes con AI. En esta población control el porcentaje de positivos fue del 4%, siendo las diferencias evidentemente no significativas ($p=1$).

V.2.10.NIVELES DE HISTAMINA

Se realizaron 24 determinaciones de histamina en orina de 24 horas, a fin de establecer si en la AI existe un aumento de la histamina, en suero o en orina, como en la mastocitosis ²⁰⁸, reflejando una liberación subclínica de histamina (96). Todas las determinaciones fueron realizadas fuera de los episodios de anafilaxia.

La mediana de la concentración media de histamina en orina de 24 horas fue de 20,62 μ grs/24 horas (8,25-270). Un paciente tuvo un valor aumentado con respecto a los niveles de referencia, exactamente de 270 μ grs/24 horas. Se trataba de un varón de 30 años, con historia de urticaria y angioedema crónico y perteneciente al grupo de AI-A. En ningún momento, de los 2 años de seguimiento, se le evidenció signos o síntomas de mastocitosis. Por su parte los pacientes con AI-G la mediana fue de 13,87 μ grs/24 horas (8,25-106,68), y entre los pacientes con AI-A fue de 24 con un recorrido entre 8,5 a 270 μ grs/24 horas. (Tabla XII).

<i>VARIABLE</i>	<i>TIPO DE AI</i>	<i>N</i>	<i>MEDIA\pm D. TÍPICA</i>	<i>MEDIANA</i>	<i>RECORRIDO</i>
HISTAMINA	AI	24	40,33 \pm 58,1	20,62	8,25-270
ORINA μ gr/24h	AI-G	10	28,29 \pm 30,47	13,87	8,25-106,68
	AI-A	14	48,93 \pm 71,69	24	8,5-270

Tabla XII. Concentraciones de histamina en orina de 24 horas.

Se estudió en estos 24 pacientes si existía una correlación entre la histamina en 24 horas y el número de basófilos en sangre periférica, no encontrándose una correlación significativa entre la concentración media de histamina en orina de 24 horas y la cifra de basófilos periféricos ($r=0,09$, $p=0,68$).

V.3.DIFERENCIAS ENTRE AI-A Y AI-G

V.3.1.CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

No hubo diferencias en el sexo entre pacientes con **AI-A** y **AI-G** ($p=0,86$), ni en la edad media de los pacientes ($p=0,45$), ni en el tipo de residencia urbana o rural ($p=0,58$). (Tabla XIII).

V.3.2.ESTUDIO DE LOS EPISODIOS DE AI

En el año de máxima actividad de la enfermedad, los pacientes con **AI-G** tuvieron más episodios de **AI** que los pacientes con **AI-A** ($p=0,03$). También el número de visitas a urgencias, en dicho período, fue superior en los pacientes con **AI-G** que en los pacientes con **AI-A** ($p=0,01$). El tiempo de evolución de la enfermedad fue mayor entre los pacientes con **AI-G** que entre los pacientes con **AI-A**, aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,12$). (Figura 16)

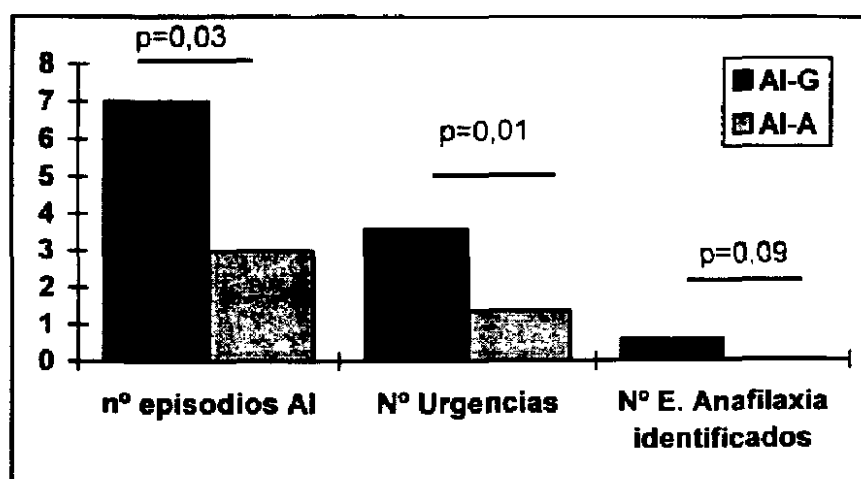


Figura 16. Comparación del número de episodios de anafilaxia entre AI-A y AI-G

Los pacientes con **AI-A** y **AI-G** no difirieron en el porcentaje de aparición de urticaria ($p=0,31$), ni en el porcentaje de angioedema ($p=0,20$), como manifestaciones de los episodios de anafilaxia idiopática. Por definición el 100% de los pacientes con **AI-A** tuvieron afectación de vía respiratoria alta, mientras que el 74,5% de los pacientes con **AI-G** (41 de 55) tuvieron afectación de vía respiratoria alta (Tabla XIII).

VARIABLE	AI-G		AI-A		p	O.R.CON I.C.AL 95%
	N	%	N	%		
% MUJERES	55	37 67,3%	26	18 69,2%	0,86	0,91 (0,33-2,49)
MEDIO URBANO	55	29 52,7%	26	12 46,2%	0,58	1,30 (0,46-3,68)
URTICARIA síntoma de AI	55	49 89,1%	26	21 80,8%	0,31	1,94 (0,53-7,07)
ANGIOEDEMA síntoma de AI	55	52 94,5%	26	22 84,6%	0,20	3,15 (0,65-15,26)

Tabla XIII. Diferencias entre pacientes con AI-A y AI-G.

V.3.3.SEGUIMIENTO EN LA CONSULTA DE ALERGIA DE LOS EPISODIOS DE AI (Tabla XIV)

En el 36,4% (20 de 55) de los pacientes con **AI-G** se sentó una indicación actual o pasada de uso de esteroides de forma continua, lo que sucedió tan sólo en el 15,4% (4 de 26) de los pacientes con **AI-A**, sin llegar a la significación estadística ($p=0,053$, O.R.=3,14). La duración en meses del tratamiento esteroideo no fue diferente entre pacientes con **AI-A** y **AI-G** ($p=0,15$), ni el número de episodios de **AI** tras el comienzo del tratamiento esteroideo ($p=0,85$). (Tabla XIV, Figura 17.)

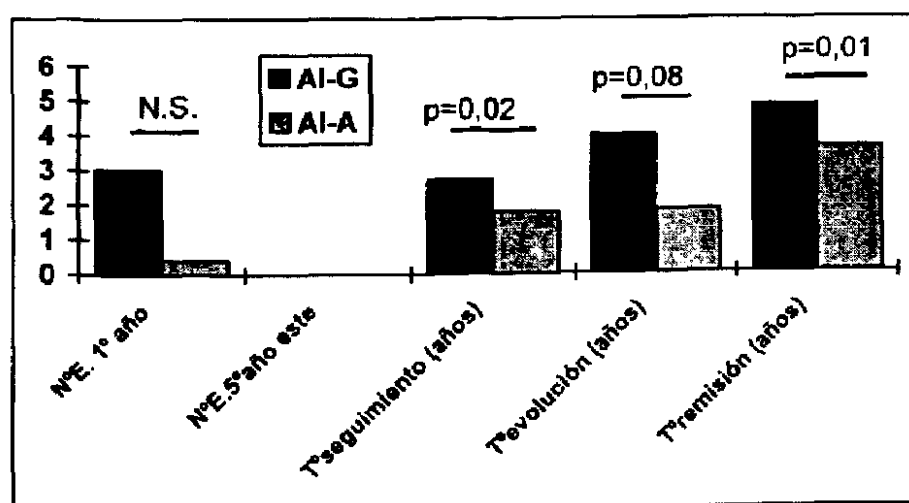


Figura 17. Diferencias en las variables relacionadas con la evolución de los episodios de AI entre los pacientes con AI-A y AI-G.

El porcentaje de pacientes en remisión fue muy similar en las dos entidades (75% en **AI-G** y el 77,3% en **AI-A**, $p=0,83$) (Figura 19). Sin embargo tanto el tiempo de remisión absoluto, como el observado en la consulta fueron diferentes significativamente ($p=0,001$ y $p=0,01$ respectivamente) a favor de **AI-G**. El tiempo de evolución de los cuadros de **AI** antes de llegar a nuestra consulta fue mayor en los pacientes con **AI-G**, que en los pacientes con **AI-A**, no llegando al nivel de significación del 0,05 ($p=0,08$) (Figura 17).

<i>VARIABLE</i>	<i>AI-G</i>		<i>AI-A</i>		<i>p</i>	<i>O.R.CON I.C.AL 95%</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>		
INDICACIÓN DE Esteroides	55	20 36,4%	25	4 15,4%	0,053	3,14 (0,94-10,42)
REMISIÓN	52	39 75%	22	17 77,3%	0,83	0,88 (0,21-3,20)

Tabla XIV. Diferencias entre pacientes con **AI-A** y **AI-G**, en variables relacionadas con el seguimiento de **AI**.

V.3.4.PRESENCIA DE EPISODIOS DE ANAFILAXIA CON CAUSA IDENTIFICADA

No hubo diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con causas identificadas de **anafilaxia**, entre los pacientes con **AI-G** y **AI-A** (18,2% para **AI-G** y el 3,8% para **AI-A**; $p=0,09$) (Figura 19). Tampoco fueron significativo las diferencias de porcentaje de **anafilaxia** por ejercicio entre los 2 grupos (12,7% para **AI-G** y 3,8% para **AI-A**, $p=0,21$). El número de episodios de **anafilaxia** de causa identificada fue también mayor entre los pacientes con **AI-G** que con **AI-A**, sin llegar a la significación estadística ($p=0,07$) (Tabla XV).

V.3.5.PRESENCIA DE ENFERMEADES ATÓPICAS (Tabla XVI)

Hubo un mayor porcentaje de antecedentes familiares de enfermedades atópicas entre los pacientes con **AI-G** que entre los que padecían **AI-A** ($p=0,03$, $O.R.=3,54$) (Tabla XVI).

<i>VARIABLE</i>	<i>AI-G</i>		<i>AI-A</i>		<i>p</i>	<i>O.R.CON I.C.AL 95%</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>		
ANAFILAXIA Conocida	55	10 18,2%	26	1 3,8%	0,09	5,55 (0,67-45,95)
ANAFILAXIA por ejercicio	55	7 12,7%	26	1 3,8%	0,21	3,65 (0,42-170,78)

Tabla XV. Diferencias en datos relacionados con episodios de anafilaxia de causa identificada entre pacientes con AI-A y AI-G.

El 60% de los pacientes con **AI-G** fueron atópicos, mientras que sólo el 23,1% de los pacientes con **AI-A** lo fueron ($p=0,001$; $O.R.=5$) (Tabla XVI, Figura 19). Asimismo la mediana de la IgE total fue mayor en los pacientes con **AI-G** que en los pacientes con **AI-A** ($p=0,0052$). La eosinofilia en sangre periférica fue mayor también en los pacientes con **AI-G**, aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,13$). Por otra parte el número de basófilos en sangre periférica fue mayor en los pacientes con **AI-G**, que en los pacientes con **AI-A**, siendo las diferencias significativas ($p=0,01$) (Figura 18). No hubo correlación en los pacientes con **AI-G** entre el logaritmo de eosinófilos y el logaritmo de basófilos ($r=0,2$, $p=0,14$), pero sí en los pacientes con **AI-A** ($r=0,49$, $p=0,014$). Asimismo la duración media de la enfermedad atópica fue mayor en los pacientes con **AI-G** que en los pacientes con **AI-A** ($p=0,001$).

El porcentaje de pacientes con asma fue mayor entre los pacientes con **AI-G**, que entre los pacientes con **AI-A**, siendo las diferencias significativas ($p=0,02$). El score de Aas¹ no fue diferente entre los 2 grupos ($p=0,69$). El porcentaje de pacientes con **AI-G** que tuvieron rinitis (el 60%) fue mayor, que el encontrado entre los pacientes con **AI-A** (20,8%), aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,069$). El número de pruebas cutáneas positivas a neumalérgenos fue mayor en los pacientes con **AI-G** que en los pacientes con **AI-A** ($p=0,0008$). La proporción de pacientes sensibilizados a polen no fue estadísticamente diferente entre los 2 tipos de **AI** ($p=0,18$) (Tabla XVI).

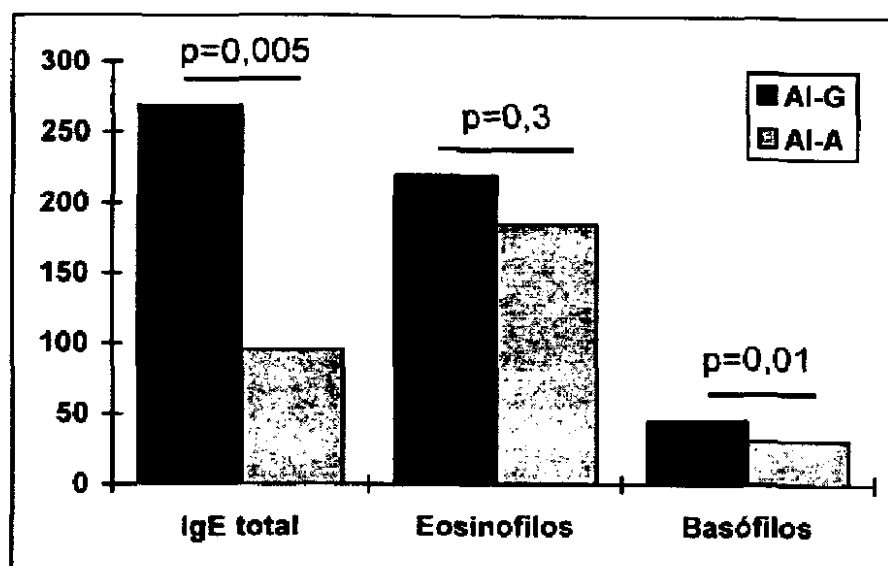


Figura 18. Diferencias en datos relacionados con atopia entre pacientes con AI-A y AI-G.

El porcentaje de pacientes con alergia alimentaria fue significativamente mayor en los pacientes con AI-G (23,6%), que en los pacientes con AI-A (11,5%), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,20$) (Figura 19). Sin embargo sí alcanzó diferencia estadística el número de alimentos responsables de los episodios de alergia alimentaria ($p=0,014$). También la diferencia de porcentajes, en el número de pacientes con pruebas cutáneas positivas a alimentos, fue significativa con un 60,8% de pacientes con AI-G con pruebas cutáneas positivas a alimentos, frente al 20,8% entre los pacientes con AI-A ($p=0,001$, O.R.=5,89).

V.3.6.PRESENCIA DE URTICARIA O ANGIOEDEMA IDIOPÁTICOS (Tabla XVII)

En el 80,8% de los pacientes con AI-A hubo presencia de urticaria o angioedema idiopáticos antes o después de los episodios de AI, mientras que la presencia de ambos fue sólo del 47,3% entre los pacientes con AI-G ($p=0,004$, O.R.=0,21) (Figura 19). Cuando se analizó de manera conjunta, si la clínica de urticaria se presentaba en forma aguda o crónica, los enfermos con AI-A y AI-G no presentaron diferencias estadísticas ($p=0,56$).

No hubo diferencia en la duración de cada una de las lesiones de urticaria, entre los 2 tipos de AI, a favor de la AI-A ($p=0,09$). El tiempo de evolución de la urticaria en el momento del diagnóstico no fue diferente entre los pacientes con estos 2 tipos de AI ($p=0,29$). Tampoco fue diferente la duración de la enfermedad

urticarial si sumamos al tiempo de evolución al diagnóstico, el tiempo que la urticaria persistió mientras se le estuvo controlando en la consulta ($p=0,69$).

<i>VARIABLE</i>	<i>AI-G</i>		<i>AI-A</i>		<i>p</i>	<i>O.R.CON I.C.AL 95%</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>		
A.FAMILIARES	53	22	24	4	0,03	3,54
De atopia		41,5%		16,7%		(1,06-11,83)
ENFERMEDADES	55	33	26	6	0,0019	5
Atópicas		60%		23,1%		(1,73-14,43)
%DE SENSIBIL. a pólenes	39	31	10	10	0,18	No calculable
		79,5%		100%		
% DE ASMA alérgico	55	35	26	7	0,002	4,75
		63,6%		26,9%		(1,70-13,25)
% DE RINITIS alérgica	55	30	26	10	0,069	2,40
		60%		38,5%		(0,92-6,24)
ALERGIA	55	13	26	3	0,20	2,37
Alimentaria		23,6%		11,5%		(0,61-9,19)
%PACIENTES P.C+alimentos	51	31	24	5	0,0012	5,89
		60,8%		20,8%		(1,89-18,31)

Tabla XVI. Diferencias en datos relacionados con atopia entre pacientes con AI-A y AI-G.

No se encontró diferencias significativas en la concentración media sérica de las fracciones C3 y C4 del complemento tanto entre pacientes con AI-A, como AI-G ($p=0,91$ y $p=0,63$, respectivamente). Tampoco hubo diferencias en los títulos medios de dilución de los ANA ($p=0,14$).

El número de exacerbaciones de urticaria o anafilaxia por aspirina no fue diferente en ambos grupos, solo apareciendo tal exacerbación en una minoría de casos (AI-G 5 de 55, AI-A 4 de 26, $p=0,45$).

La puntuación de tratamiento o score de tratamiento fue mayor entre los pacientes con AI-A, que entre los pacientes con AI-G, aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,07$). La duración del tratamiento también fue mayor entre los pacientes con AI-A que entre los pacientes con AI-G, aunque sin llegar al nivel de significación ($p=0,14$).

VARIABLE	AI-G		AI-A		p	O.R.CON I.C.AL 95%
	N	%	N	%		
URTICARIA o angioedema	55	26 47,3%	26	21 80.8%	0,0043	0,21 (0,07-0,64)
URTICARIA Aguda	26	17 65,4%	21	12 57,1%	0,56	1,42 (0,37-5,47)
EXACERBACION con AINEs	55	5 9,1%	26	4 15,4%	0,45	0,55 (0,11-3,07)

Tabla XVII. Diferencias en datos de urticaria entre pacientes con AI-A y AI-G.

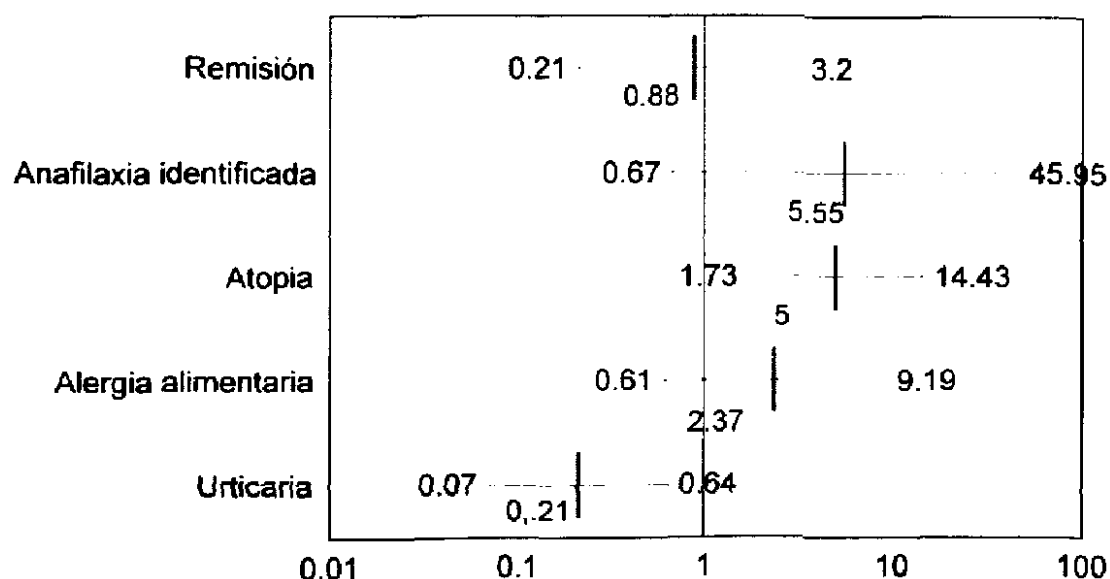


Figura 19. Odds ratios de diferencias entre pacientes con AI-G y AI-A.

V.3.7.HIPERSENSIBILIDAD A LA PENICILINA

No hubo diferencias en el porcentaje de sensibilización a los determinantes mayor y menores de la penicilina entre los pacientes con AI-G y AI-A ($p=0,31$) (Tabla XVIII).

<i>VARIABLE</i>	<i>AI-G</i>		<i>AI-A</i>		<i>p</i>	<i>O.R.CON I.C.AL 95%</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>		
PPL-MDM +	49	4 8.2%	20	0 0%	0,31	No calculable

Tabla XVIII. Hipersensibilidad a determinantes de la penicilina entre pacientes con AI-A y AI-G.

V.3.8.HISTAMINA EN ORINA DE 24 HORAS

A 10 pacientes con AI-G y a 14 pacientes con AI-A se les realizaron determinaciones de histamina en orina de 24 horas. Los pacientes con AI-A tuvieron una mediana de histamina en orina de 24 horas, mayor que la de los pacientes con AI-G, aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,34$).

Tanto en los pacientes con AI-G, como en los pacientes con AI-A no se encontró una correlación entre el número de basófilos en sangre periférica y la histamina en orina de 24 horas. Para la AI-G $r=-0,23$, con una $p=0,52$, y para la AI-A $r=-0,11$, $p=0,73$.

V.3.9.ANALISIS MULTIVARIANTE

Se construyeron varios modelos de regresión logística, para predecir la aparición de un tipo u otro de AI, con aquellas variables que en el análisis univariante tuvieron mayor significación estadística y que tenían significado clínico o biológico. Entre las variables de atopia fueron elegidas la IgE total, las presencia o no de pruebas cutáneas a alimentos y entre las de urticaria la presencia o no de urticaria. En ninguno de los modelos elegidos el número de episodios de AI dio unos valores significativos. De todas las variables, aquellas que resultaron significativas para predecir la presencia de AI-G, fueron la IgE total, con un O.R. de 1,006; mientras que la presencia de urticaria fue un factor protector con una O.R. de 0,159. Este modelo clasificó un 75% de los casos totales, con un 82,2% para la AI-G y un 60,8 para la AI-A (Tabla XIX y Figura 20). La ecuación de regresión logística que resultó fue (siendo p la probabilidad de tener AI-G teniendo AI):

$$p = 1 / 1 + e^{-(0,0066 \text{IgE total} - 1,8826 \text{urticaria} + 1,0552)}$$

Así para un paciente con AI con una IgE total de 300 U.I./L y sin urticaria la probabilidad de tener un cuadro de AI-G, según el modelo, es de 0,99; mientras que para otro paciente con AI, con una IgE de 25 U.I./L y con urticaria la probabilidad de tener AI-G es de 0,33, según el mismo modelo.

<i>VARIABLE</i>	β	<i>p</i>	<i>ODDS RATIO</i>	<i>I.C. AL 95% de O.R.</i>
CONSTANTE	1,0522	0,077		
IgE TOTAL	0,0066	0,016	1,006	1,001-1,010
URTICARIA	-1,8826	0,0043	0,159	0,040-0,507

Tabla XIX. Datos de la ecuación de regresión logística de tener AI-G cuando se tiene AI.

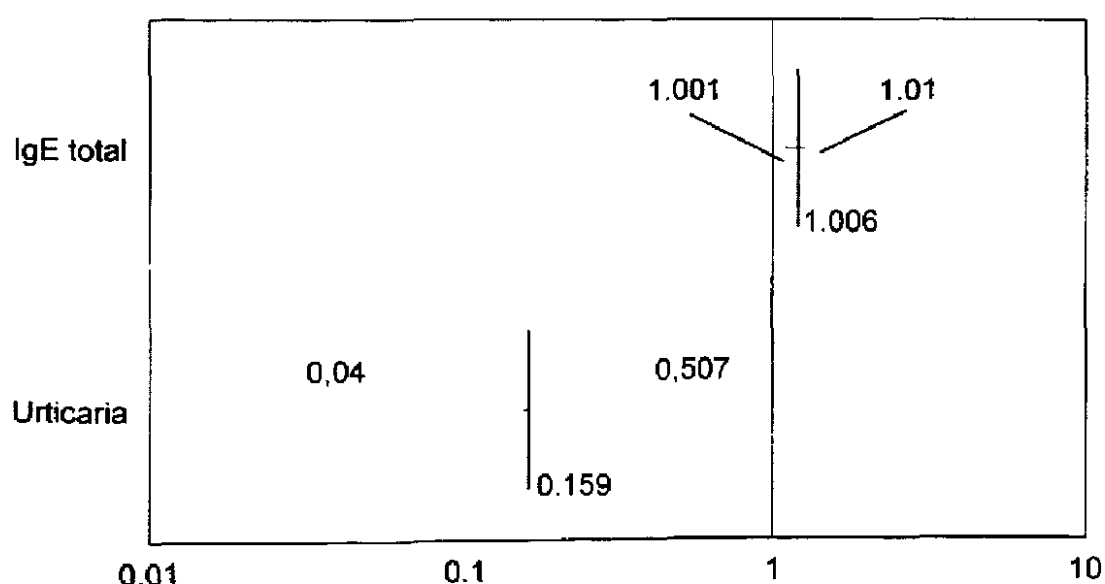


Figura 20. Odds ratios de la ecuación de regresión logística de tener AI-G cuando se tiene AI.

V.4.DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES ATÓPICOS SIN AI Y PACIENTES ATÓPICOS CON AI

V.4.1.CARACTERÍSTICAS DE LAS MUESTRAS

Para reconocer que factores clínicos establecen que los pacientes atópicos tengan AI, comparamos pacientes con AI y atopía por un lado y pacientes controles atópicos sin AI por el otro. Los pacientes atópicos y AI fueron todos aquellos de la serie de AI que eran atópicos, en tanto que los pacientes atópicos sin AI fueron seleccionados entre todos los pacientes que acudieron de manera consecutiva a la consulta de Alergia entre Mayo de 1995 a Octubre de 1996. El grupo de pacientes con AI y atopía estuvo formado por 39 pacientes y los atópicos sin AI por 199 pacientes. En todo este apartado a los pacientes con AI y atópicos se les llamará **AI-atópicos** y a los pacientes atópicos simplemente **atópicos**.

No hubo diferencias entre las medias de las edades de ambos grupos ($p=0,11$) (Tabla XXI). Asimismo no hubo diferencias entre ambos grupos en la distribución de sexos ($p=0,19$), ni en la pertenencia a un medio rural o urbano ($p=0,26$) (Tabla XX).

V.4.2.EPISODIOS DE ANAFILAXIA DE CAUSA IDENTIFICADA

En 10 casos (25,6%) los pacientes con **AI-atópicos**, tuvieron otros episodios de **anafilaxia** de causa identificada, mientras que tan sólo 13 pacientes **atópicos** (6,5%) tuvieron cuadros de **anafilaxia** identificada. Las diferencias entre ambos porcentajes fueron significativas ($p=0,001$; O.R. =4,93). La mayor diferencia entre ambos grupos vino dada por la existencia de un gran porcentaje de pacientes con **AI-atopia** que también tuvieron episodios de **anafilaxia** inducida por el ejercicio (8/39, 19,1%), mientras que entre los pacientes con **atopia** sólo hubo 3 casos de **anafilaxia** inducido por el ejercicio (1,5%), siendo las diferencias muy significativas ($p=0,000002$; O.R. =16,86). (Figura 22, Tabla XX).

Por otra parte el número de episodios de **anafilaxia** de causa conocida fue mayor también en el grupo de **AI-atopia**, que en el de **atópicos**, siendo las diferencias también significativas ($p=0,0002$) (tabla XXI).

VARIABLE	AI-atopia		Atopia		p	O.R.CON I.C.AL 95%
	N	%	N	%		
% MUJERES	39	28 71,8%	199	121 60,8%	0,19	1,64 (0,77-3,48)
MEDIO URBANO	39	19 48,7%	199	78 39,2%	0,26	1,47 (0,73-2,93)
ANAFILAXIA conocida	39	10 25,6%	199	13 6,5%	0,001	4,93 (1,98-12,28)
ANAFILAXIA por ejercicio	39	819,1%	199	3 1,5%	$<2*10^{-6}$	16,86 (3,78-85,48)

Tabla XX. Diferencias en los episodios de anafilaxia de causa identificada entre pacientes con AI-atopia y atopía.

VARIABLE	N	AI-atopia		N	Atopia		p
		media±d.t.	mediana y recorrido		media±d.t.	mediana y recorrido	
EDAD en años	39	24,43±11,321	22 (11-59)	199	27,98±13,64	25 (6-75)	0,11
Nº EPISODIOS anafilaxia conocida	39	0,84±2,55	0 (0-15)	199	0,21±1,10	0 (0-10)	0,0002

Tabla XXI. Diferencias en datos relacionados con pacientes con AI-atopia y atopía.

V.4.3.PRESENCIA DE ENFERMEDADES ATÓPICAS (Figura 21, tablas XXII, XXIII)

No hubo diferencias significativas en las concentraciones séricas de IgE total ($p=0,19$) entre pacientes con AI-atopia y pacientes atópicos. Tampoco hubo diferencias entre los 2 grupos en el número medio de eosinófilos ($p=0,74$). El número medio de basófilos fue menor en el grupo con atopía ($41,78\pm23,56/\mu\text{L}$), que en el grupo con AI-atopia ($50,27\pm22,61/\mu\text{L}$), siendo las

diferencias significativas ($p=0,037$). En los pacientes con **AI-atopia** no se encontró correlación entre el número de eosinófilos y el de basófilos ($r=0,26$, $p=0,11$), pero si en los pacientes con **atopia** entre el logaritmo de basófilos y el de eosinófilos ($r=0,42$, $p<0,000001$) (Figura 21, Tabla XXII).

No hubo diferencias en el porcentaje de asma entre los 2 grupos ($p=0,73$). Los pacientes **atópicos**, que padecían de asma, tuvieron una puntuación media de síntomas de asma, según el score de Aas¹, mayor que los pacientes con **AI-atopia** que también padecían de asma, aunque no llegando al nivel de significación del 0,05 ($p=0,073$). El FEV₁ no fue estadísticamente diferente en los 2 grupos ($p=0,41$). En los pacientes **atópicos** hubo una mayor presencia de rinitis (92%), que en los pacientes con **AI-atopia** (71,8%), siendo las diferencias significativas ($p=0,01$) (Figura 22). La duración de las enfermedades atópicas en ambos grupos fue similar ($p=0,28$).

<i>VARIABLE</i>	<i>AI-Atopia</i>			<i>Atopia</i>			<i>p</i>
	<i>N</i>	<i>media±d.t.</i>	<i>mediana y recorrido</i>	<i>N</i>	<i>media±d.t.</i>	<i>mediana y recorrido</i>	
IgE TOTAL en U.I./mL	32	271,02±331,27	142 (27-1793)	163	406,0±629,10	224 (3-5590)	0,19
EOSINÓFILOS por µL	37	235,94±181,95	200 (20-730)	177	254,34±208,64	190 (0-1250)	0,74
BASÓFILOS por µL	36	50,27±22,61	45 (20-110)	175	41,78±23,56	40 (0-160)	0,037
Nº DE P.C. +a neumoalérgenos	39	4,07±2,74	4 (1-12)	199	5,56±3,70	5 (0-17)	0,02
Nº DE ALIMENTOS con hipersensibilidad	39	1,12±1,54	0 (0-5)	199	0,29±1,30	0 (0-15)	<10 ⁻⁴
FEV1 en %	39	109,06±16,65	108 (85-147)	156	110,27±15,36	110 (61-156)	0,41
SCORE según Aas	28	2,32±1,27	2,5 (1-4)	148	2,78±1,15	3 (1-5)	0,073
DURACIÓN de atopia, meses	35	113,34±126,85	60 (1-540)	197	108,29±87,31	84 (3-480)	0,28

Tabla XXII. Diferencias en variables relacionadas con atopia entre pacientes con AI-atopia y atopia.

El número medio de pruebas cutáneas positivas a neuroalérgenos fue mayor entre los pacientes **atópicos** ($5,56 \pm 3,7$), que entre los pacientes con **Al-atopia** ($4,07 \pm 2,74$), siendo las diferencias también significativas ($p=0,02$). Si los pacientes se dividen según su sensibilización a pólenes, no hubo diferencias significativas entre **Al-atopia** y **atopia** ($p=0,97$).

<i>VARIABLE</i>	<i>Al-atopia</i>		<i>Atopia</i>		<i>p</i>	<i>O.R.CON I.C.AL 95%</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>		
A. FAMILIARES de atopia	36	18 50%	191	121 63,4%	0,13	0,57 (0,28-1,18)
% DE ASMA alérgico	39	28 71,8%	199	148 74,4%	0,73	0,87 (0,4-1,88)
% DE RINITIS alérgica	39	28 71,8%	199	183 92%	0,0011	0,22 (0,09-0,52)
%DE SENSIBIL. a pólenes	38	33 86,8%	194	168 86,6%	0,96	0,97 (0,35-2,73)
ALERGIA alimentaria	39	16 41%	199	21 10,55	$<10^{-5}$	5,89 (2,69-12,88)
%PACIENTES P.C+ alimentos	38	30 78,9%	26	24 92,3%	0,18	0,31 (0,06-1,61)
SÍNDROME ORAL	16	12 75%	21	13 61,9%	0,62	1,85 (0,36-10,5)
%ALERGIA alim.r.vegetal	16	15 93,7%	21	18 85,7%	0,61	2,50 (0,17-139,84)

Tabla XXIII. Diferencias de variables relacionadas con atopia entre pacientes con Al-atopia y Atopia.

Los pacientes con **Al-atopia** presentaron un gran porcentaje de sensibilización alimentaria (41%), mientras que tan sólo el 10,5% de los pacientes con **atopia** tuvieron alergia alimentaria ($p<0,00001$, O.R.=5,89) (Figura 22). Quince pacientes con **Al-atopia** tuvieron síndrome oral, 3 con **anafilaxia** y 1 paciente con **urticaria**. En tanto que los pacientes con **atopia** 13 tuvieron

síndrome oral, y 9 con afectación sistémica (3 con urticaria y 6 con **anafilaxia**). Entre los pacientes con alergia alimentaria, no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con síndrome oral entre los 2 grupos ($p=0,62$) (Tabla XXIII). El número alimentos que produjeron reacción alérgica fue mayor entre los pacientes con **Al-atopia**, que entre los pacientes con **atopia** ($p<0,0001$). Entre los pacientes **atópicos** la sensibilización a alimentos del reino vegetal fue la sensibilización predominante (18/21), al igual que entre los pacientes con **Al-atopia** (15/16), siendo las diferencias no significativas ($p=0,61$).

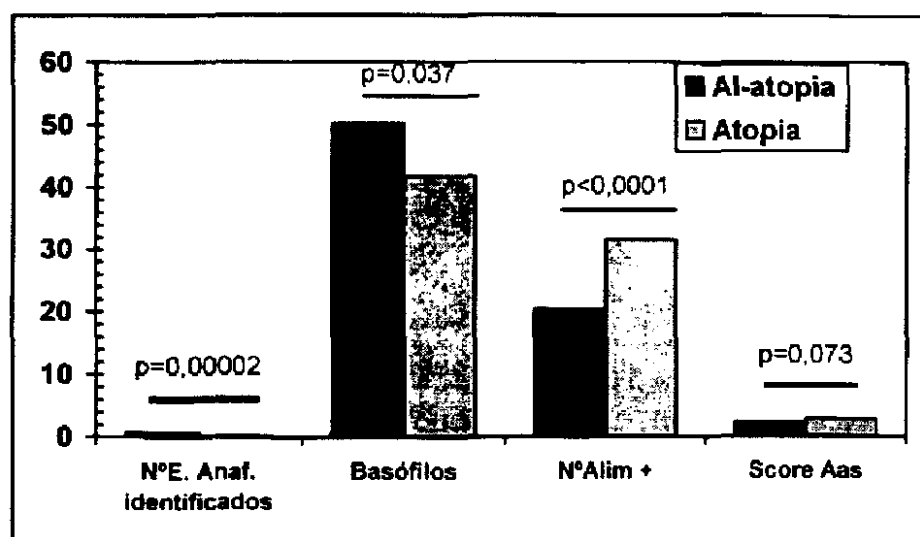


Figura 21. Diferencias de variables relacionadas con atopia entre pacientes con **Al-atopia** y **Atopia**.

V.4.4.FRECUENCIA DE URTICARIA O ANGIOEDEMA IDIOPÁTICOS (tablas XXIV y XXV)

Un 43,6% de los pacientes con **Al-atopia** (17/39) tuvieron urticaria o angioedema idiopáticos, enfermedades que tan sólo estuvieron presentes en 17 (8,5%) de los 199 pacientes con **atopia**. Las diferencias fueron muy significativas ($p<0,00001$, O.R.=8,27) (Figura 22). Un 82,4% de los pacientes con **Al-atopia** tuvieron angioedema, mientras que los pacientes con **atopia** se presentó tan solo en el 53% de los casos, siendo las diferencias no significativas ($p=0,14$) (Tabla XXV).

En los 2 grupos la urticaria se manifestó sobre todo con un modelo agudo de presentación (en el 76,5% de los casos en ambos grupos). La duración de cada una de las lesiones de urticaria fueron mayores en el grupo con **Al-atopia** ($1,27\pm0,64$ días), que en el grupo con **atopia** (1 ± 0 días), siendo las diferencias no

significativas (M-W, $p=0,07$). La duración media de la urticaria en el momento que acudieron por primera vez a la consulta fue mayor entre los pacientes con **Al-atopia**, que entre los pacientes con **atopia** siendo las diferencias no significativas ($p=0,21$). La duración total de la enfermedad urticarial no se evaluó al ser diferentes los tiempos de seguimiento de ambos grupos (media de 32 meses para **Al-atopia** y 1 año entre los pacientes con **atopia** con mayor seguimiento).

Tampoco fueron significativas las diferencias en las concentraciones medias de las fracciones C3 del complemento ($p=0,44$) y C4 del complemento ($p=0,57$). Asimismo los títulos séricos de los ANA no fueron diferentes entre ambos grupos ($p=0,62$) (Tabla XXIV).

<i>VARIABLE</i>	<i>N</i>	<i>Al-Atopia</i>		<i>Atopia</i>			<i>p</i>
		<i>media±d.t.</i>	<i>mediana y recorrido</i>	<i>N</i>	<i>media±d.t.</i>	<i>mediana y recorrido</i>	
DURACIÓN DE lesiones en días	11	1,27±0,64	(1-3)	17	1±0	1 (1-1)	0,07
Tº EVOLUCIÓN a la 1ª visita, meses	16	75,68±78,86	42 (0,03-240)	17	46,18±52,64	24 (0,03-180)	0,21
C3 en mgr/dl	38	80,44±15,86	81 (43-123)	10	76,40±9,76	75 (57-93)	0,44
C4 en mgr/dl	38	35,55±10,45	35 (19-71)	10	33,50±9,08	36 (20-45)	0,57
ANA dilución +	9	4,44±13,33	0 (0-40)	11	10,90±25,86	0 (0-80)	0,62
SCORE de tratamiento	17	0,29±0,47	0 (0-1)	17	0,47±0,62	0 (0-2)	0,42

Tabla XXIV. Diferencias de variables relacionadas con urticaria entre pacientes con AI y AI-Atopia.

En 3 pacientes (7,69%) con **Al-atopia** hubo exacerbaciones de urticaria con AAS, lo que sucedió en 3 de los 17 pacientes con **atopia** que tuvieron urticaria, siendo las diferencias no significativas ($p=0,35$).

Las puntuaciones de tratamiento para la urticaria fueron mayores en el grupo de **atopia**, que en el grupo de **AI-atopia**, siendo las diferencias no significativas ($p=0,42$). La duración del tratamiento tampoco se evaluó por los diferentes tiempos de seguimiento de ambos grupos.

<i>VARIABLE</i>	<i>AI-Atopia</i>		<i>Atopia</i>		<i>O.R.CON I.C.AL 95%</i>
	<i>N</i>		<i>N</i>		
URTICARIA o angioedema	39	17 43,6%	199	17 8,5%	8,27 (3,69-18,49)
% DE AE en p. con U o AE	17	14 82,4%	17	9 53,0%	4,15 (0,70-27,21)
URTICARIA Aguda	17	13 76,5%	17	13 76,5%	1 (0,20-4,87)
EXACERBACION con AINES	39	3 7,69%	17	3 17,6%	0,38 (0,06-2,16)

Tabla XXV. Diferencias de variables relacionadas con urticaria entre AI-atopia y atopia.

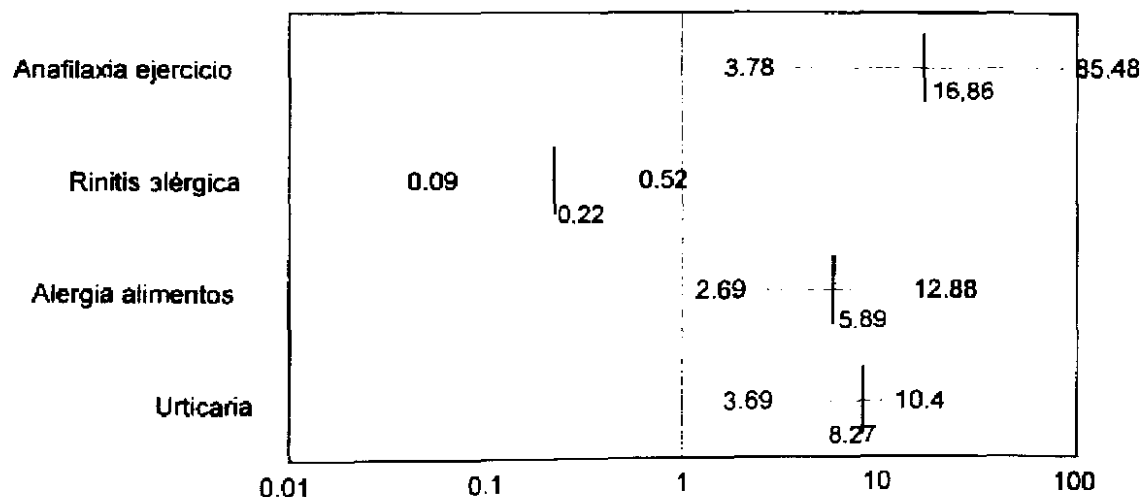


Figura 22. Odds ratios de tener AI-atopia dado tener atopia.

V.4.5.ANALISIS MULTIVARIANTE

Se intentó obtener un modelo de regresión logística que nos ayudase a predecir la aparición de AI entre los pacientes con atopia, con las variables de

mayor significado clínico y estadístico. Las variables que conformaron el mejor modelo obtenido fueron la presencia o no de urticaria (O.R. = 5,27), la alergia alimentaria (O.R.= 2,82) y la anafilaxia por ejercicio (O.R.=9,95) (Figura 23). Sin embargo este modelo sólo predecía el 95,48% de los controles atópicos, el 84,87% del total, pero sólo el 30,73% de los casos con AI-atopia. La ecuación que dio lugar (probabilidad de tener AI siendo atópico) fue (Tabla XXIV):

$$p=1/1+e^{-(1,66\text{urticaria} + 1,03\text{alergia alimentaria} + 2,29 \text{ anafilaxia por ejercicio} - 2,41)}$$

<i>Variable</i>	β	<i>p</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>I.C. al 95%</i>
CONSTANTE	-2,41	<0,001		
URTICARIA	1,66	<0,01	5,27	2,13-13,01
ALERGIA ALIMENTARIA	1,03	0,027	2,82	1,12-7,07
ANAFILAXIA POR EJERCICIO	2,29	0,003	9,95	2,19-45,02

Tabla XXVI. Datos de la ecuación de regresión logística de tener AI cuando se tiene atopia.

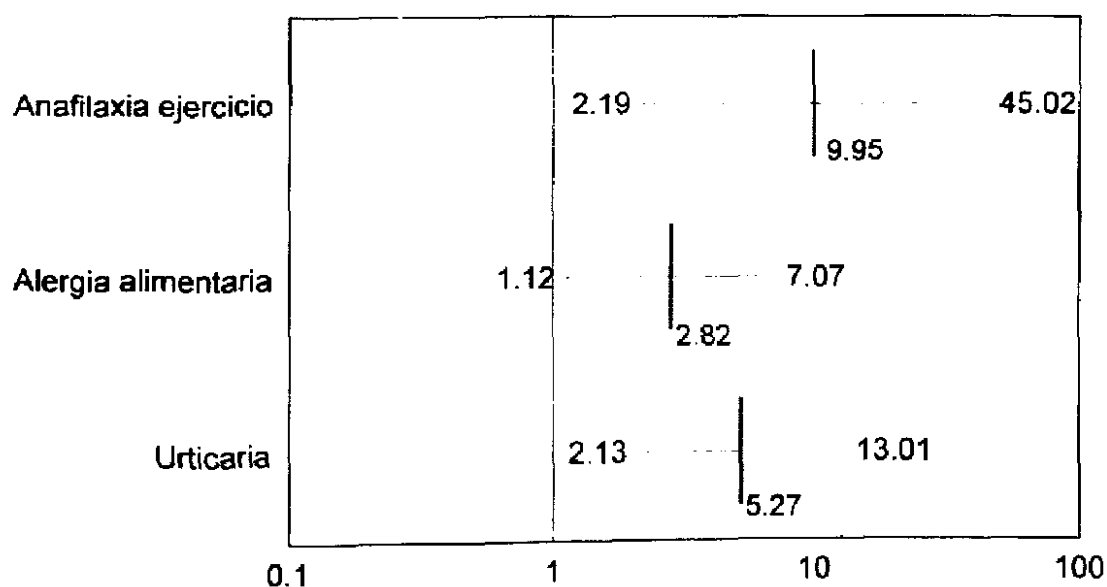


Figura 23. Odds ratio de la ecuación de regresión logística de tener AI-atopia dado tener atopia.

V.5.DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON AI CON URTICARIA Y PACIENTES CON URTICARIA SIN AI

V.5.1.INTRODUCCIÓN

Para establecer que factores clínicos predicen la aparición de **AI** entre pacientes que tienen urticaria idiopática, seleccionamos 2 grupos, como ha quedado explicado en **MÉTODOS**. Un grupo estaba formado por todos los pacientes con **AI** que tenían urticaria, que en total fueron 47 y un 2º grupo por una muestra aleatoria de 203 pacientes, obtenidos del archivo de historias clínicas de nuestra Unidad, y cuyo diagnóstico era urticaria idiopática. Dicho archivo contenía 250 historias clínicas con el diagnóstico de urticaria idiopática, siendo recogidos todos estos pacientes, de forma consecutiva, entre Enero de 1990 a Febrero de 1996. En este apartado los pacientes con **AI** y urticaria serán llamados pacientes **AI-urticaria**, mientras que los pacientes que simplemente tienen urticaria sin **AI** serán llamados pacientes con **urticaria sin AI**.

La edad media de los pacientes con **AI-urticaria** fue de $32,59 \pm 18,67$ años, mientras que los pacientes con **urticaria sin AI** tuvieron $31,73 \pm 15,81$, siendo las diferencias no significativas ($p=0,89$). Ambos grupos tuvieron una distribución similar en los porcentajes de mujeres (**AI-urticaria** 66%, **urticaria sin AI** 66,5%, $p=0,94$) y varones. Tampoco el reparto entre pertenencia a medio rural o a medio urbano fue diferente. El 46,8% de los pacientes con **AI-urticaria** pertenecieron al medio urbano, mientras que el 53,2% de los pacientes con **urticaria sin AI** vivían en el medio urbano ($p=0,42$) (Tabla XXVII.).

V.5.2.EPISODIOS DE ANAFILAXIA DE CAUSA IDENTIFICADA

Seis de cuarenta y siete pacientes (12,8%) con **AI-urticaria** tuvieron episodios de **anafilaxia** de causa conocida, mientras que tan sólo 9 de 203 (4,4%) con **urticaria sin AI** tuvieron episodios de **anafilaxia** con causa conocida, siendo las diferencias significativas ($p=0,041$, O.R.=3.15). La diferencia mayor entre los 2 grupos vino dada porque los pacientes con **AI-urticaria** tuvieron un porcentaje mayor de **anafilaxia** por ejercicio (8,5%), que los pacientes con **urticaria sin AI** (1%), siendo las diferencias significativas ($p=0,012$, O.R.=9,35) (tabla XXVII).

El número de episodios de **anafilaxia** de causa identificada fue mayor entre los pacientes con **AI-urticaria**, que entre los pacientes con **urticaria sin AI**, siendo las diferencias significativas ($p=0,005$) (Tabla XXVIII).

<i>VARIABLE</i>	<i>AI-urticaria</i>		<i>Urticaria</i>		<i>p</i>	<i>O.R.CON I.C.AL 95%</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>		
% MUJERES	47	31 66%	203	135 66,5%	0,94	0,97 (0,44-1,90)
MEDIO URBANO	47	22 46,8%	203	108 53,2%	0,42	0,77 (0,40-1,46)
ANAFILAXIA onocida	47	6 12,8%	203	9 4,4%	0,04 1	3,15 (1,06-9,34)
ANAFILAXIA por ejercicio	47	4 8,5%	203	2 1%	0,01 2	9,35 (1,28-105)

Tabla XXVII. Diferencias ente pacientes con AI-urticaria y urticaria.

<i>VARIABLE</i>	<i>N</i>	<i>AI-urticaria</i>		<i>N</i>	<i>Urticaria</i>		<i>p</i>
		<i>media±d.t.</i>	<i>mediana y recorrido</i>		<i>media±d.t.</i>	<i>mediana y recorrido</i>	
EDAD en años	47	32,59±18,67	26 (5-73)	203	31,73±15,81	28 (3-71)	0,89
Nº EPISODIOS anafilaxia conocida	47	0,46±2,21	0 (0-15)	200	0,07±0,56	0 (0-6)	0,005

Tabla XXVIII. Diferencias entre pacientes con AI-urticaria y urticaria.

V.5.3.PRESENCIA DE ENFERMEDADES ATÓPICAS (Figura 24, Tabla XXIX y XXX)

La prevalencia de enfermedades atópicas fue ligeramente mayor en el grupo con **AI-atopia** (36,2%), que en el grupo de **urticaria sin AI** (26,6%), siendo las diferencias no significativas ($p=0,18$). No hubo diferencias en las concentraciones séricas de la IgE total entre pacientes con **AI-urticaria** y pacientes con **urticaria sin AI** ($p=0,65$). Tampoco hubo diferencias significativas

en las concentraciones de eosinófilos entre ambos grupos ($p=0,21$). El número medio de basófilos en sangre periférica no fue diferente en ambos grupos ($p=0,62$) (Figura 24). En los pacientes con **AI-urticaria** hubo correlación entre el logaritmo de eosinófilos y basófilos ($r=0,43$, $p=0,002$). También esta correlación se mantuvo entre los pacientes con **urticaria sin AI** ($r=0,44$, $p<0,000001$).

La prevalencia de asma en los 2 grupos no fue diferente ($p=0,21$). La puntuación de severidad de asma, según Aas ¹, fue mayor en el grupo con **urticaria sin AI**, siendo las diferencias no significativas ($p=0,14$). Tampoco fue estadísticamente diferente el FEV1 medio entre ambas entidades ($p=0,41$). Veintiséis de 47 (55,3%) pacientes con **AI-urticaria** tuvieron clínica de rinitis, proporción que pasó al 36% en los pacientes con **urticaria sin AI**, siendo las diferencias significativas ($p=0,01$). La duración de la enfermedad atópica en meses fue muy similar en ambos grupos ($p=0,47$) (Tabla XXIX).

VARIABLE	AI-Urticaria			Urticaria			
	N	media \pm d.t.	mediana y recorrido	N	media \pm d.t.	mediana y p recorrido	
IgE TOTAL en U.I/mL	44	198,70 \pm 302,46	72 (2-1793)	78	233,97 \pm 538,37	109 (2-4356)	0,65
EOSINÓFILOS por μ L	46	201,50 \pm 205,51	145 (0-1150)	168	228,43 \pm 208,43	160 (0-1200)	0,21
BASÓFILOS por μ L	45	38,44 \pm 22,95	40 (10-110)	164	42,01 \pm 30,08	40 (5-230)	0,62
Nº DE P.C.+a neumoalérgenos	47	1,38 \pm 2,02	0 (0-10)	137	1,67 \pm 3,18	0 (0-15)	0,43
Nº DE ALIMENTOS con hipersensibilidad	47	0,61 \pm 1,32	0 (0-5)	203	0,26 \pm 1,12	0 (0-8)	0,003
FEV1 en L/seg	25	98,60 \pm 16,25	100 (50-129)	77	100,02 \pm 18,86	105 (35-138)	0,41
SCORE según Aas	21	2,57 \pm 1,39	3 (1-5)	71	2,61 \pm 1,28	3 (1-5)	0,14
DURACIÓN de atopía, meses	14	86,64 \pm 124,58	54 (1-444)	51	84,15 \pm 79,67	60 (1-360)	0,47

Tabla XXIX. Diferencias en variables relacionadas con atopía entre pacientes con **AI-urticaria** y **urticaria**.

El número de pruebas cutáneas positivas a neumoaérgenos habituales de nuestra área fue mayor en el grupo de **urticaria sin AI**, aunque la diferencia no fue significativa ($p=0,43$). El porcentaje de sensibilización a pólenes, entre los pacientes con sensibilización a dichos neumoaérgenos, fue mayor en el grupo con **AI-urticaria** (87,3%), que en el grupo con **urticaria sin AI** (77,43%), aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,53$).

VARIABLE	AI-Urticaria		Urticaria		p	O.R.CON I.C.AL 95%
	N	%	N	%		
A. FAMILIARES de atopia	44	13 29,5%	177	51 28,8%	0,92	1,03 (0,50-2,13)
% DE ASMA alérgico	47	21 44,7%	203	71 35%	0,21	1,50 (0,78-2,85)
% ENFERMEDAD atópicas	47	17 36,2%	203	54 26,6%	0,18	1,56(0,79-3,06)
% DE RINITIS	47	26 55,3%	130	56 36%	0,01	2,20(1,15-4,19)
%DE SENSIBIL a pólenes	23	20 87,3%	53	41 77,4%	0,53	0,51(0,12-2,02)
ALERGIA alimentaria	47	10 21,3%	203	14 6,9%	0,025	3,64(1,50-8,83)
%PACIENTES P.C+alimentos	43	16 37,2%	39	21 53,8%	0,11	0,50 (0,21-1,22)
SÍNDROME ORAL	10	7 70%	14	8 57%	0,67	1,75 (0,24-14,74)
%ALERGIA alim.r.vegetal	10	9 90%	14	12 85,7%	1	1,50 (0,07-98,19)

Tabla XXX. Diferencias de variables relacionadas con atopia entre pacientes con AI-urticaria y urticaria.

Diez de cuarenta y siete pacientes (21,3%) con **AI-urticaria** tuvieron alergia alimentaria, en tanto que los pacientes con **urticaria sin AI** el porcentaje de la misma fue del 6,9%, siendo las diferencias significativas ($p=0,025$, O.R.=3,64). Entre los 10 pacientes con **AI-urticaria** que tuvieron alergia alimentaria 7 tuvieron síndrome oral, 1 urticaria, y 2 anafilaxia, en tanto que entre los 14 pacientes con **urticaria sin AI** que tuvieron cuadros de alergia alimentaria

8 tuvieron síndrome oral, 1 urticaria y 5 **anafilaxia**. Si agrupamos los pacientes con **alergia alimentaria** en los que tuvieron síndrome oral y cuadros generalizados, el 70% (7/10) de los pacientes con **Al-urticaria** tuvieron síndrome oral, en tanto que el 57% (8/14) de los pacientes con **urticaria sin Al** tuvieron síndrome oral, siendo las diferencias no significativas ($p=0,67$) (Tabla XXX). El número de alimentos que produjo sensibilización fue mayor en el grupo con **Al-urticaria** que en el grupo con **urticaria sin Al**, siendo las diferencias muy significativas ($p=0,0034$). La sensibilización predominante fue a alimentos del reino vegetal tanto en el grupo de **Al-urticaria** (9 de 10), como en el grupo con **urticaria sin Al** (12 de 14), siendo las diferencias no significativas ($p=1$).

V.5.5.PRESENCIA DE URTICARIA Y ANGIOEDEMA IDIOPÁTICOS (Tabla XXXI y XXXII y Figura 24)

Los pacientes con **Al-urticaria** tuvieron mayor porcentaje de aparición de angioedema (76,6%), que los pacientes con **urticaria sin Al** (60,1%), estando las diferencias al borde de la significación ($p=0,051$). Por otra parte los pacientes con **Al-urticaria** tuvieron predominantemente un modelo de presentación agudo (el 61,7% de los casos), en tanto que el modelo predominante de presentación en los pacientes con **urticaria sin Al** fue crónico (34,5% de los casos con un modelo agudo), siendo en esta ocasión las diferencias significativas ($p=0,0005$, O.R.=2,63) (Tabla XXXII).

La duración de las lesiones individuales de urticaria no fue diferente entre los pacientes con **Al-urticaria** y los pacientes de **urticaria sin Al** ($p=0,31$). La duración de la enfermedad urticarial, al llegar a la consulta, en ambos grupos, fue mayor entre los pacientes con **Al-urticaria**, que en los pacientes con **urticaria sin Al**, aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,98$). También fue mayor la duración total de la urticaria en los pacientes con **Al-urticaria** que los pacientes con **urticaria sin Al**, siendo las diferencias tampoco significativas ($p=0,36$).

Siete de cuarenta y siete pacientes (14,9%) con **Al-urticaria** presentaron exacerbaciones de su urticaria con AINEs, porcentaje muy similar al presentado por el grupo de **urticaria sin Al** (14,8%), siendo en consecuencia las diferencias no significativas ($p=0,98$).

Tampoco fueron diferentes las concentraciones medias de las fracciones de C3 ($p=0,35$) y C4 ($p=0,74$) del complemento; así como los títulos de diluciones de los ANA ($p=0,38$) (Tabla XXXI).

VARIABLE	AI-Urticaria			Urticaria			p
	N	media±d.t.	mediana y recorrido	N	media±d.t.	mediana y recorrido	
DURACIÓN DE lesiones en días	39	1,41±0,99	1 (1-5)	182	1,20±0,58	1 (1-4)	0,31
Tº EVOLUCIÓN a la 1ª visita, meses	46	67,11±81,45	30 (0,03-264)	190	55,50±72,89	30 (0,03-540)	0,98
Tº EVOLUCIÓN total, meses	46	79,91±82,79	48 (0,03-272)	188	64,58±77,81	36 (0,03-540)	0,36
C3 en mgr/dl	43	84,97±13,25	84 (43-117)	152	82,61±14,94	83 (49-119)	0,35
C4 en mgr/dl	43	38,90±12,14	38 (22-69)	152	38,20±12,31	36 (17-78)	0,74
ANA Dilución +	20	6,00±14,65	0 (0-40)	68	11,17±21,64	0 (0-80)	0,38
SCORE de tratamiento	42	0,69±1,33	0 (0-5)	187	0,98±1,37	0 (0-5)	0,083
DURACIÓN del tratamiento, meses	38	5,50± 14,73	0 (0-72)	175	9,39±20,61	0 (0-120)	0,055

Tabla XXXI. Diferencias en variables relacionadas con urticaria entre pacientes con AI-urticaria y urticaria.

VARIABLE	AI-Urticaria		Urticaria		p	O.R.CON I.C.AL 95%
	N	%	N	%		
% DE AE en p. con U o AE	47	36 76.6%	203	122 60.1%	0,051	2,17 (0,99-4,83)
URTICARIA aguda	47	29 61.7%	203	70 34.5%	0,0005	3,06 (1,58-5,89)
EXACERBACION con AINEs	47	7 14.9%	203	30 14.85%	0,98	1,01 (0,37-2,63)

Tabla XXXII. Diferencias en variables relacionadas con urticaria entre pacientes con AI-urticaria y urticaria

Las puntuaciones de tratamiento fueron mayores en el grupo con urticaria sin AI, que en los pacientes con AI-urticaria, no llegando las diferencias al nivel de significación de 0,05 (p=0,08). La duración del

tratamiento de la urticaria fue mayor entre los pacientes con urticaria sin AI que entre los pacientes con AI-urticaria, siendo las diferencias casi significativas ($p=0,055$).

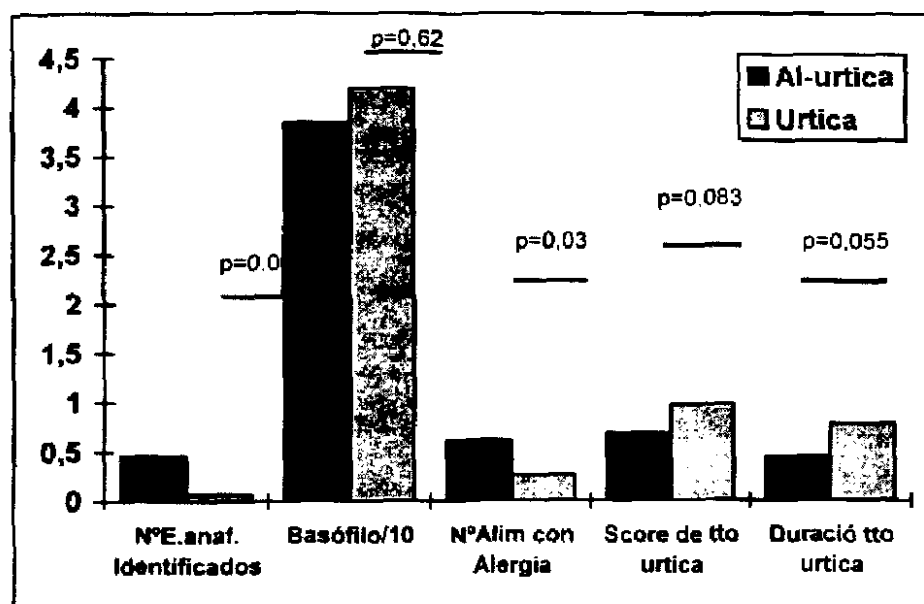


Figura 24. Diferencias entre pacientes con AI-urticaria y urticaria.

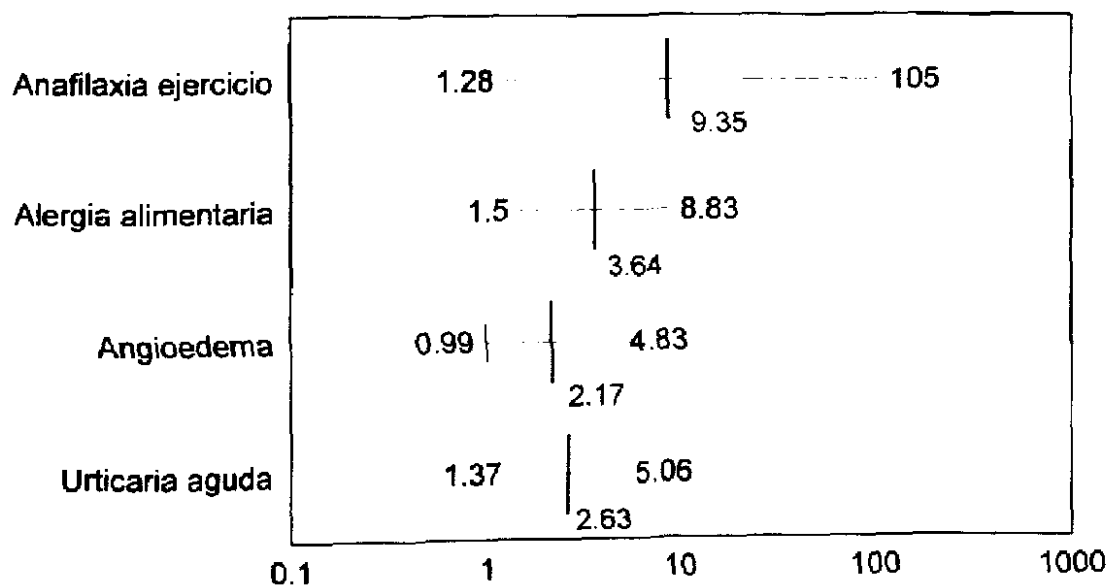


Figura 25. Odds ratios de tener AI cuando se tiene urticaria.

V.5.5.ANALISIS MULTIVARIANTE (Tabla XXXIII, Figura 26)

También se intentó construir un modelo de regresión logística que predijese que pacientes con urticaria desarrollan **AI-urticaria**. Sin embargo ninguno de los modelos construidos predijo que pacientes con urticaria desarrollarían **AI-urticaria**. El mejor modelo tuvo como variables independientes la presencia de urticaria crónica (O.R.= 0,44) y el diagnóstico de alergia alimentaria (O.R.=2,73) (figura 26). Sin embargo aunque este modelo predijo el 81,20% del total de pacientes, y el 100% de los controles con **urticaria sin AI**, no predijo ningún caso de **AI-urticaria**. La ecuación a que dio lugar fue (probabilidad de tener **AI** teniendo urticaria) (tabla XXXIII):

$$p = 1/1 + e^{-(1,006 \text{alergia alimentaria} - 0,8 \text{urticaria crónica} - 1,18)}$$

<i>Variable</i>	β	<i>p</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>I.C. al 95%</i>
CONSTANTE	-1,18	<0,001		
URTICARIA CRÓNICA	-0,8	0,019	0,44	0,22-0,87
ALERGIA ALIMENTARIA	1,006	0,032	2,73	1,09-6,85

Tabla XXXIII. Datos de la ecuación de regresión logística de tener **AI** cuando se tiene urticaria.

V.6.ATOPIA EN POBLACIÓN GENERAL Y EN LA SERIE DE AI (Tabla XXXIV)

De los 783 pacientes a los que se eligieron para la realización del cuestionario largo y las pruebas cutáneas, a 435 solo se les pudo realizar pruebas cutáneas (el 55,6%), ya que 216 se negaron a participar (27,6%) y el resto (132) eran ineligibles o porque no respondieron al primer cuestionario o los pacientes habían muerto o se habían desplazado de la ciudad. No hubo diferencias en edad, ni en sexo entre los individuos a los que se les realizó las pruebas cutáneas y el resto. Los 435 pacientes a los que se les realizó las pruebas cutáneas fueron los que se utilizaron para comparar la prevalencia de atopia en la población general de la ciudad de Albacete y los pacientes de la serie de **AI**. Asimismo a 385 pacientes se les realizó la determinación de IgE

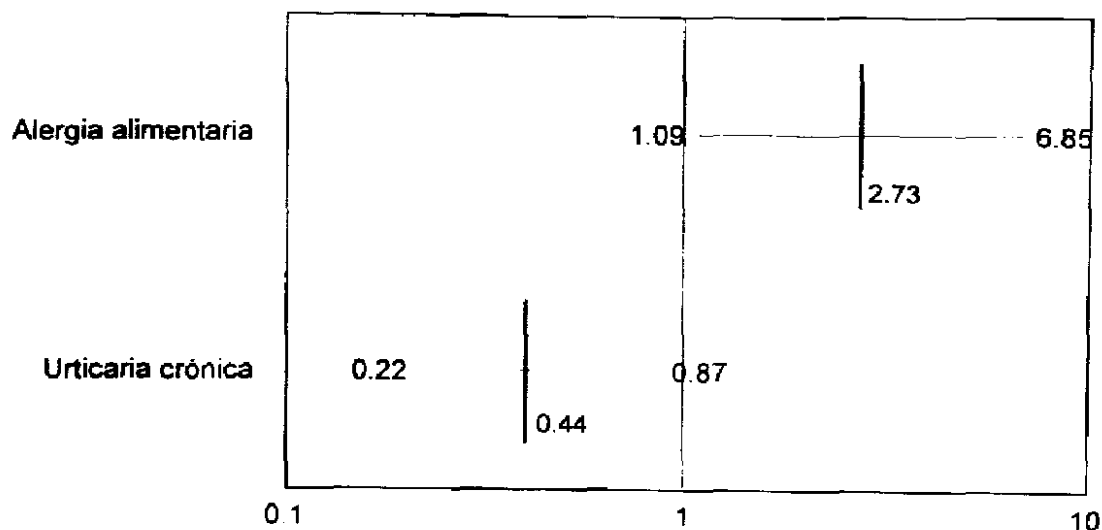


Figura 26. Odds ratios de la ecuación de regresión logística de tener AI cuando se tiene urticaria

total, habiendo 50 pacientes a los que no se les pudo realizar por negarse a la extracción de sangre.

La prevalencia de enfermedades atópicas en la población de la ciudad de Albacete fue de 9,43% (40 de 424 individuos), mientras que el porcentaje de pacientes con pruebas cutáneas a neuroalérgenos habituales fue del 16,5% (70 de 424 pacientes). La mediana de la IgE total sérica en la población de la ciudad de Albacete fue de 28,6 (2-2000). Estos resultados contrastan con los obtenidos para las mismas variables en los pacientes con AI y sus subtipos (AI-G y AI-A). Solo se hacen descripciones de los datos, ya que los mismos fueron obtenidos, en los individuos de la población de Albacete y en la serie de AI, con métodos diferentes. Así en la población de Albacete el diagnóstico de asma y rinitis se realizó con una encuesta epidemiológica entre individuos de 10 a 45 años, mientras que el diagnóstico de atopia para los pacientes con AI fue clínico.

Asimismo las pruebas cutáneas, en el estudio epidemiológico, fueron realizadas con un método diferente al de la serie de AI y usando menos alérgenos que los usados para AI. También la dosificación de la IgE total entre los pacientes de las 2 poblaciones fue realizada con métodos diferentes y no disponemos de conocimientos sobre el grado de correlación de las mismas (ver métodos).

Solamente destacar como los pacientes con AI y AI-G tuvieron valores de mediana de la IgE el triple o el cuádruple respectivamente, de los obtenidos en la población general de Albacete, mientras que el porcentaje de pacientes con pruebas cutáneas positivas a neuroalérgenos y de pacientes

con enfermedades atópicas fue de 3 a 7 veces menores entre la población general de Albacete que entre los pacientes con AI y AI-G.

Por otra parte las diferencias con los pacientes con AI-A fueron menos grandes. Así los valores para AI-A de la mediana de IgE son el doble de los de la población general, mientras que existen diferencias de 2 o 3 veces en el porcentaje de pruebas cutáneas positivas para neuroalérgenos ambientales y enfermedades alérgicas respectivamente, a favor de los pacientes con AI-A.

GRUPO DIAGNÓSTICO	% P. CUTÁNEAS +	% E. ATÓPICAS	IgE TOTAL (U.I./mL) media±d.t. mediana y recorrido	
POBLACIÓN ALBACETE	70 de 424 (16,50%)	40 de 424 (9,43%)	87,82±203,43 28,6 (2-2000)	n=385
AI	51 de 81 (62,96%)	39 de 81 (48,14%)	211,73±313,72 87 (2-1793)	n=75
AI-G	39 de 55 (70,09%)	33 de 55 (60,00%)	268,88±364,67 135 (2-1793)	n= 50
AI-A	12 de 26 (46,15%)	6 de 26 (23,07%)	95,76±105,55 62 (2-402)	n= 25

Tabla XXXIV. Datos de atopia procedentes de la población de Albacete y de la serie de AI.

V.7.SCREENING DE AUTOANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE ALTA AFINIDAD DE LA IgE (FcεIR)

Como queda dicho, el método usado para detectar la presencia de autoanticuerpos contra el FcεIR, es la intradermorreacción del suero autólogo del paciente ¹³³. A tal efecto realizamos intradermorreacción del suero autólogo del paciente en 26 pacientes con AI, en 20 pacientes con urticaria idiopática (entidad en la que se han demostrado tales auto-anticuerpos), en 25 pacientes atópicos y en 8 controles sanos. Los datos demográficos de esas poblaciones aparecen en la Tabla XXXV.

<i>VARIABLE</i>	<i>GRUPO</i>	<i>NÚMERO</i>	<i>SEXO</i>	<i>MEDIA</i>	<i>MEDIANA</i>	<i>RECORRIDO</i>
EDAD en años	AI-G	17	12M, 5V	30,29±13,76	26	14-59
	AI-A	9	8M, 1V	34,55±19,13	21	15-72
	ATÓPICOS	25	18M, 7V	32,60±14,33	27	16-66
	URTICARIA	20	12M, 8V	34,95±12,53	32	18-58
	SANOS	8	7M, 1V	37,25±17,01	33	15-57

Tabla XXXV. Datos demográficos de las poblaciones sometidas a intradermorreacción con suero autólogo.

Llamar la atención de como los pacientes con urticaria la mayoría de los mismos (el 80%) su urticaria era crónica, mientras que en la población con AI, sometida a screening con suero autólogo, los 16 pacientes que tuvieron urticaria, el 56,3% (9/16) la urticaria fue aguda. Proporciones similares se encontraron en los pacientes de la serie general con AI y AI-A y AI-G (Tabla XXXVI). Las diferencias en las proporciones de urticaria aguda fueron diferentes entre los pacientes con urticaria que se sometieron a I.D. del suero autólogo y los pacientes de la serie general con AI, AI-A y AI-G, respectivamente y casi significativo entre los pacientes con AI que fueron sometidos a I.D. del suero autólogo (Tabla XXXVI).

<i>GRUPO</i>	<i>% DE P. CON U. AGUDA EN CADA GRUPO PROBLEMA</i>	<i>% DE P. CON U. AGUDA EN EL GRUPO DE URTICARIA</i>	<i>p</i>	<i>O.R. CON I.C. AL 95%</i>
AI	29 de 47 (61,7%)	4 de 20 (20%)	0,0017	6,44 (1,67-29,89)
AI-G	17 de 26 (65,3%)	4 de 20 (20%)	0,0056	7,56 (1,66-38,92)
AI-A	12 de 21 (57,1%)	4 de 20 (20%)	0,034	5,33 (1,12-28,60)
PACIENTES CON AI con I.D s Propio	9 de 16 (56,2%)	4 de 20 (20%)	0,057	5,14 (0,96-29,93)

Tabla XXXVI. Prevalencias de urticaria aguda entre las poblaciones sometidas a intradermorreacción con suero autólogo.

Salvo 2 pacientes, ninguno de los pacientes e individuos estudiados tuvo una respuesta positiva con la intradermorreacción del propio suero. Entre los 2 pacientes que tuvieron la respuesta positiva, la paciente número 47 era una mujer de 54 años de edad con el diagnóstico de **Al-A**. Había acudido a nuestra consulta por un episodio de urticaria de 7 días de duración, que se había acompañado de angioedema de labios, párpados con ronquera. La paciente continuó con las lesiones de urticaria todas las semanas durante 6 meses más, aunque solo tuvo 1 episodio de ronquera en el 6º mes de evolución. Posteriormente la enferma continuó con episodios de urticaria de manera ocasional, una vez por mes y en el último año la enferma solo ha tenido un episodio de urticaria. El suero fue extraído al 5º mes de evolución de la urticaria. La intradermorreacción del suero (suero 1) produjo, a la hora, un habón de 7x6 mm y un eritema de 16x15 mm en el antebrazo de la enferma. El habón persistió 24 horas, con la respuesta máxima a las 6 horas. Posteriormente a los 2 años de la primera intradermorreacción se realizó intradermorreacción con el suero número 1, y con otro suero obtenido al 18º mes de evolución (suero número 2). En este momento el suero número 1 produjo un habón de 11x10 mm de diámetro con un eritema de 21,5x19,5, mientras que el suero número 2 el habón fue de 9,5x9,5 mm de diámetro, con un eritema de 16x16 mm. Los 2 sueros también tuvieron una induración máxima a las 6 horas, desapareciendo a las 24 horas. El estudio realizado no permitió filiar ninguna causa que explicase los episodios de urticaria.

El 2º caso con respuesta positiva al propio suero fue un paciente control varón de 41 años de edad con urticaria crónica idiopática. Cuando acudió a nuestra consulta llevaba 9 meses de evolución de su urticaria. En ese momento la intradermorreacción con el propio suero, extraído en ese momento de la evolución (suero número 3) dio una respuesta positiva a la hora, con un habón de 11x11 mm de diámetro y un eritema de 37,5x26 mm de diámetro. La respuesta duró 8 horas. El paciente comenzó a recibir Loratadina, con control de su urticaria, aunque en ocasiones tiene recurrencia de su urticaria cuando deja de tomar el anti-H1. Al 2 año y medio de la evolución se repitió la intradermorreacción con el suero número 3 y con dos sueros más obtenidos a los 18 y 20 meses de evolución (sueros número 4 y 5), cuando la enfermedad estaba controlada con Loratadina. De manera sorprendente los tres sueros dieron una respuesta negativa en ese momento de la evolución, incluido el suero número 3, que al principio de la evolución había dado una respuesta positiva.

Se valoró la capacidad que tenían los sueros descritos de liberar histamina desde basófilos de sangre periférica de voluntarios sanos. Para ello, el suero número 1 de la paciente número 47 con el diagnóstico de **AI-A**, así como el suero número 3 del paciente control con urticaria crónica idiopática fueron remitidos a los laboratorios del Dr. Moneo en el Instituto de Salud Carlos III en Madrid, y del Dr. Greaves en el St. John's Institute of Dermatology en Londres. Ninguno de los sueros remitidos produjeron liberación de histamina de forma significativa. En el caso del Dr. Moneo se utilizaron basófilos de 8 pacientes que acudieron al Instituto Carlos III por diversas razones. En el caso del Dr. Greaves se utilizó como control positivo 2 anticuerpos monoclonales contra el receptor $Fc\epsilon R\alpha$, los cuales produjeron una liberación significativa.

V.8.REACTIVIDAD CUTÁNEA A HISTAMINA Y CODEÍNA EN PACIENTES CON AI, URTICARIA, ATOPIA Y CONTROLES SANOS

Los pacientes del grupo de **AI-G** estuvieron formados por 11 mujeres (el 64,7%) y 6 varones, con una edad media de 32,76 años. Catorce de 17 (82,35%) pacientes en este grupo presentaban atopia y 8 (47,05%) urticaria. Entre los pacientes con **AI-A** había 8 mujeres (80%) y 2 eran varones, con una edad media de 32,50 años. Tres eran atópicos y los 10 tenían también cuadros aislados de urticaria (Tabla XXXVII y XXXVIII.).

<i>VARIABLE</i>	<i>GRUPO</i>	<i>NÚMERO</i>	<i>MEDIA</i>	<i>MEDIANA</i>	<i>RECORRIDO</i>
EDAD en años	AI-G	17	32,76±16,30	27	14-63
	AI-A	10	32,50±19,17	27	14-72
	ATÓPICOS	18	32,77±15,35	26	16-66
	URTICARIA	16	36,12±13,39	33,50	18-58
	SANOS	10	36,10±15,22	31,50	15-57

Tabla XXXVII. Datos demográficos de las poblaciones sometidas a pruebas cutáneas con histamina y codeína.

GRUPO DE ENFERMEDAD	% DE MUJERES	% DE ATOPIA	%DE URTICARIA	NÚMERO
AI-G	11 (64,7%)	14 (82,3%)	8 (47,05%)	17
AI-A	8 (80%)	3 (30%)	10 (100%)	10
ATÓPICOS	13 (72,2%)	10 (100%)	0 (0%)	18
URTICARIA	8 (50%)	0 (0%)	16 (100%)	16
SANOS	7 (70%)	0 (0%)	0 (0%)	10

Tabla XXXVIII. Datos demográficos y de prevalencia de atopia y urticaria entre las poblaciones sometidas a pruebas cutáneas con histamina y codeína.

Entre los pacientes atópicos había 13 mujeres (72,22%) y 5 varones, con una edad media de 32,77 años. Ninguno de ellos tenía urticaria. Entre los 16 pacientes con urticaria, 8 fueron mujeres y 8 varones, con una edad media de 36,12 años. Ningún paciente tuvo atopia. Los controles sanos estuvieron formados por 7 mujeres y 3 varones con una edad media de 36,10 años.

No hubo diferencias en los 5 grupos ni en la edad media (análisis de la varianza, $p=0,94$), ni en el reparto de sexos ($p=0,54$).

V.8.1. ANÁLISIS DE LA REACTIVIDAD CUTÁNEA A LA HISTAMINA (Tabla XXXIX)

Como queda dicho en la sección de Métodos la reactividad cutánea fue realizado por el método de las líneas paralelas. En lo referente al análisis de la reactividad cutánea a la histamina, se realizaron análisis por parejas entre cada grupo (así AI-G con AI-A, AI-G con atopia, AI-G con urticaria, , AI-A con atopia...) hasta completar todas las posibilidades de emparejamiento. Todas las rectas cumplieron las condiciones de paralelismo y linealidad.

Los análisis de las rectas de los pacientes con AI-G por un lado, y las rectas de los pacientes con AI-A ($p=0,32$), urticaria ($p=0,11$) y controles sanos ($p=0,11$) por otro lado, no ofrecieron diferencias significativas. Si lo hizo por el contrario el análisis de las rectas de los pacientes con AI-G y atópicos ($p=0,028$). Así la potencia relativa de la histamina en pacientes atópicos comparado con la potencia relativa de la AI-G es del 24,66%, y el ITC de la recta de atopia con respecto a AI-G es de 4,05 (las concentraciones de la recta de atopia se deben

multiplicar por 4,05 para conseguir las mismas áreas que las concentraciones conseguidas por pacientes con **AI-G**) (Figura 27).

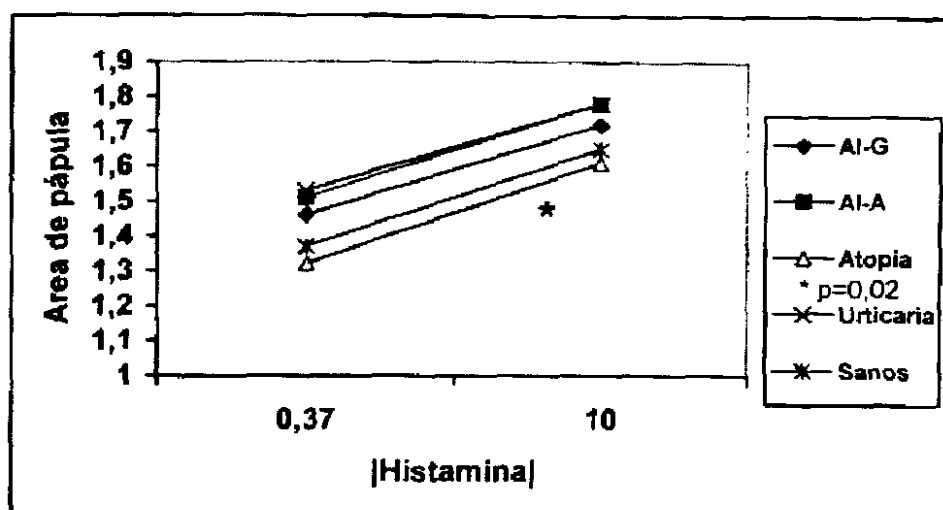


Figura 27. Ensayo de líneas paralelas con histamina, comparando la recta de **AI-G** con las rectas de las otras poblaciones. Sin asteriscos rectas no diferentes.

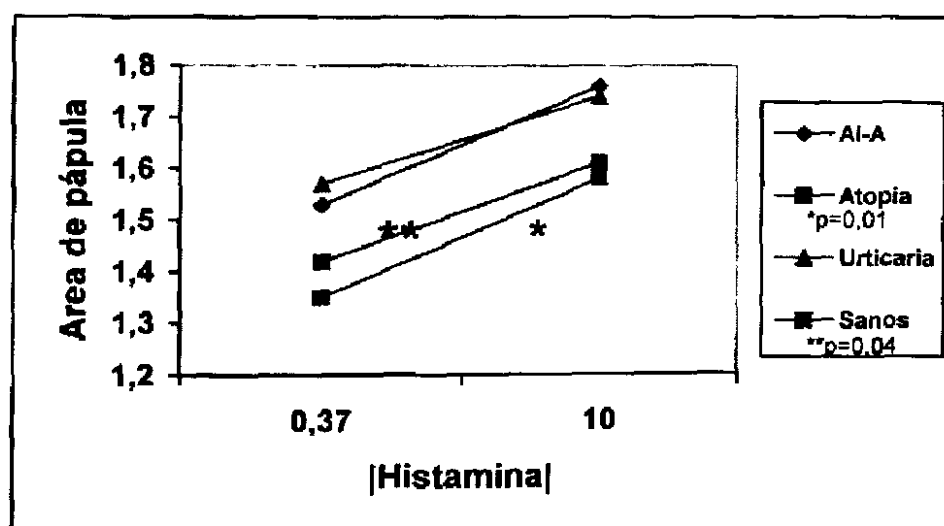


Figura 28. Ensayo de líneas paralelas con histamina, comparando la recta de **AI-A** con las rectas de las otras poblaciones. Sin asteriscos rectas no diferentes.

Por su parte el análisis de las rectas de **AI-A** y pacientes con urticaria no mostró diferencias significativas ($p=0,83$), pero sí el análisis de las rectas de **AI-A** por un lado y pacientes atópicos ($p=0,018$) y controles sanos ($p=0,045$) por otro lado. Así los pacientes atópicos tuvieron una potencia relativa con la histamina del 8,35% con respecto a la conseguida con pacientes con **AI-A**, y un ITC del 11,98. En cuanto a controles sanos su potencia relativa con la histamina fue del

10,55% con respecto a la de la histamina en pacientes con AI-A, y el ITC fue 9,48 (Figura 28.).

Los pacientes con urticaria tuvieron una recta con la histamina diferente de la de pacientes con atopia ($p=0,0017$). Los pacientes atópicos tuvieron una potencia relativa con la histamina del 6,11% con respecto a la conseguida con la histamina en pacientes con urticaria y un ITC de 16,36. También la recta producida por la histamina en pacientes con urticaria fue diferente a la recta de controles sanos ($p=0,0055$). En este análisis los controles sanos tuvieron una potencia relativa con la histamina del 7,9% con respecto a la histamina en pacientes con urticaria y un ITC del 12,66 (Tabla XXXIX).

Finalmente no hubo diferencias en el análisis de las rectas de los pacientes atópicos y controles sanos ($p=0,54$).

<i>RECTAS COMPARADAS (1 FRENTE A 2)</i>	<i>ANÁLISIS DE LA VARIANZA</i>		<i>POTENCIA RELATIVA DE 2 FRENTE A 1, CON I.C. AL 95% y 99%</i>	<i>ÍNDICE DE TOLERANCIA CUTÁNEA, CON I.C. AL 95%-99% (el I.T.C. debe multiplicarse por la concentración de 2 para conseguir la respuesta de 1)</i>
AI-G FRENTE A AI-A	F ratio= 0,993	$p=0,32$	189,93% (51,83-1053,55) (29,91-3186,67)	0,53 (0,09-1,93) (0,03-3,34)
AI-G FRENTE ATOPIA	F ratio= 4,77	$p=0,02$	24,66 % (2,58-87,08) (0,44-131,06)	4,05 (1,15-38,80) (0,76-225,76)
AI-G FRENTE URTICARIA	F ratio= 2,44	$p=0,11$	230,82% (79,67-979,19) (54,48-2188,59)	0,43 (0,10-1,26) (0,05-1,84)
AI-G FRENTE SANOS	F ratio= 2,52	$p=0,11$	39,05% (7,43%-125,22) (2,67-191,77)	2,56 (0,80-13,46) (0,52-37,47)
AI-A FRENTE ATOPIA	F ratio= 5,64	$p=0,018$	8,35% (0,00-66,52) (0,00->99999)	11,98 (1,50->99999) (0,00->99999)
AI-A FRENTE URTICARIA	F ratio= 0,04	$p=0,83$	122,47% (7,66-3526,93) (0,00->99999)	0,82 (0,03-13,06) (0,00->99999)
AI-A FRENTE SANOS	F ratio= 4,02	$p=0,04$	10,55% (0,00-94,13) (0,00->99999)	9,48 (1,06->99999) (0,00->99999)
URTICARIA FRENTE ATOPIA	F ratio= 10,50	$p=0,0017$	6,11% (0,01-38,11) (0,00-60,51)	16,36 (2,62-17424,64) (1,65->99999)
ATOPIA FRENTE SANOS	F ratio= 0,375	$p=0,54$	108,73 (17,68-9303,63) (0,62->99999)	0,55 (0,01-5,65) (0,00-160,05)
URTICARIA FRENTE SANOS	F ratio= 8,09	$p=0,0055$	7,90% (0,09-49,14%) (0,00-82,36)	12,66 (2,03-9525,83) (1,21->99999)

Tabla XXXIX. Datos de los ensayos de líneas paralelas, comparando cada población una a una (mirar texto).

V.8.2. ANÁLISIS DE LA REACTIVIDAD CUTÁNEA A LA HISTAMINA CONTROLANDO LA VARIABLE URTICARIA (Tabla XL)

Se realizó un análisis adicional retirando en el grupo **AI-G** los pacientes con urticaria, que formaban el 47,9% de los mismos, para así descartar que la diferente reactividad cutánea observada entre los pacientes con **AI-G** se debiera en realidad a la aportación de los pacientes con urticaria. Los datos del análisis anterior sugerían esta posibilidad dado que entre los 5 grupos estudiados, las diferencias en la reactividad cutánea a la histamina eran significativas cuando se analizaban grupos con una gran presencia de urticaria (**AI-G**, **AI-A** y urticaria), con grupos sin urticaria (atópicos y controles sanos). En consecuencia se realizó un nuevo análisis entre los pacientes con **AI-G** y el resto de grupos, pero controlando la variable urticaria, es decir retirando en **AI-G** los 8 pacientes con urticaria.

Todas las rectas cumplieron las condiciones de paralelismo y linealidad. Se mantuvo la no diferencia estadística entre los pacientes con **AI-G** por un lado y pacientes con **AI-A** ($p=0,13$) y controles sanos ($p=0,60$). Por el contrario cambiaron los resultados de los análisis de las rectas de **AI-G** y atopia y **AI-G** y urticaria.

Cuando no se controló la variable urticaria las rectas de los pacientes con **AI-G** y atopia fueron diferentes ($p=0,028$). Sin embargo las rectas de ambos grupos, controlando la variable urticaria no fueron diferentes estadísticamente ($p=0,30$).

Finalmente cuando no se controlaba la variable urticaria, las rectas de **AI-G** y urticaria no fueron diferentes estadísticamente ($p=0,11$). Sin embargo cuando se retiraron los pacientes que tenían urticaria en el grupo de **AI-G**, las diferencias entre las rectas de **AI-G** y urticaria fueron significativas ($p=0,028$). La potencia relativa de la histamina en **AI-G** es de 14,55% de la histamina en urticaria. El ITC o diferencia de sensibilidad cutánea de **AI-G** con respecto a urticaria es de 6,87 (las concentraciones de **AI-G** se deben multiplicar por 8,67 para conseguir las mismas áreas que las concentraciones conseguidas por pacientes con urticaria) (Figura 29).

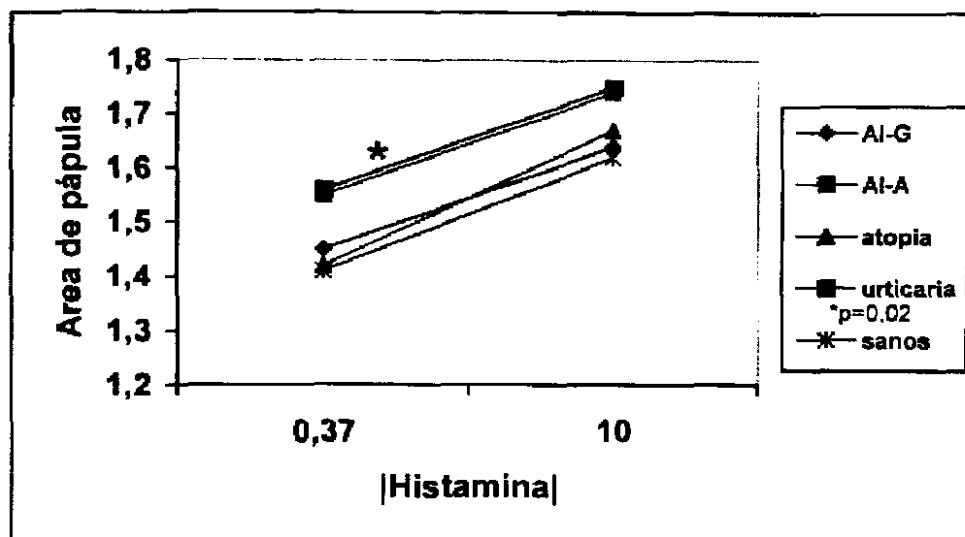


Figura 29. Ensayo de líneas paralelas con histamina, comparando la recta de la AI-G con el resto de rectas de las otras poblaciones, pero controlando la variable urticaria. Sin asteriscos rectas no diferentes.

RECTAS COMPARADAS (1 FRENTE A 2)	ANÁLISIS DE LA VARIANZA		POTENCIA RELATIVA DE 2 FRENTE A 1, CON I.C. AL 95%-99%	ÍNDICE DE TOLERANCIA CUTÁNEA. CON I.C. AL 95%-99% (el I.T.C. debe multiplicarse por la concentración de 2 para conseguir la respuesta de 1)
AI-G FRENTE A AI-A	F ratio= 2,27	p=0.13	523.51 (59.08->99999) (0.00->99999)	0.19 (0.00-1.69) (0.00->99999)
AI-G FRENTE ATOPIA	F ratio= 1.86	p=0.30	35.77 % (0.32-295.21) (0.00-1486.78)	2.80 (0.34-313.69) (0.07->99999)
AI-G FRENTE SANOS	F ratio= 0.27	p=0.60	60.06% (1.29-642.52) (0.00-145.34)	1.67 (0.16-77.45) (0.69->99999)
URTICARIA FRENTE AI-G	F ratio=4.83	p=0.028	14.55% (0.11-89.94) (0.00-77242.45)	6.87 (1.22-943.60) (0.00->99999)

Tabla XL. Datos del ensayo de líneas paralelas con histamina, comparando la recta de la AI-G con el resto de rectas de las otras poblaciones, pero controlando la variable urticaria.

V.8.3. ANÁLISIS DE LA REACTIVIDAD CUTÁNEA A LA CODEÍNA (Tabla XLI y XLII)

Se realizó el mismo análisis de líneas paralelas, con las mismas parejas, para analizar la reactividad cutánea a la codeína. De los 10 posibles emparejamientos, 3 no cumplieron la condición de paralelismo; en concreto las rectas de la pareja AI-G y atopia, AI-G y urticaria y AI-A y urticaria. En dichos casos se realizó un MANOVA (prueba de T² de Hotelling).

El análisis de las rectas producidas por **AI-G** y las rectas de los otros grupos mostró diferencias significativas, al nivel de 0,05, en la potencia relativa, y en el índice de tolerancia cutánea (ITC) en el análisis de **AI-G** y controles sanos ($p=0,04$), pero no en las rectas de **AI-G** y **AI-A** ($p=0,97$): Así la potencia relativa de la codeína en los controles sanos es del 21,79% de la codeína en pacientes con **AI-G**, y las concentraciones de la codeína en los controles sanos debe multiplicarse 4,59 (ITC) veces para conseguir las mismas respuestas que las conseguidas en pacientes con **AI-G** (Figura 30). En la prueba de T^2 de Hotelling hubo diferencias significativas entre pacientes con **AI-G** y pacientes atópicos, tendiendo los pacientes con **AI-G** a tener vectores de medias de áreas de pápulas mayores que los pacientes atópicos ($p=0,0076$). No hubo diferencias significativas entre los pacientes con **AI-G** y urticaria ($p=0,055$), teniendo los pacientes con urticaria vectores de medias para cada concentración mayores en casi todas las concentraciones probadas (Figura 31).

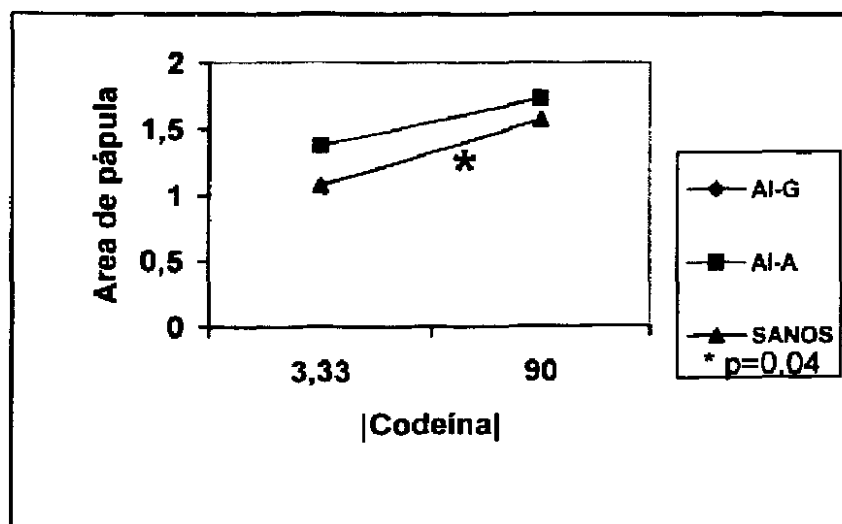


Figura 30. Ensayo de líneas paralelas con codeína, comparando la recta de **AI-G** con las rectas de las otras poblaciones. Sin asteriscos rectas no diferentes.

En cuanto al análisis de las rectas producidas por **AI-A** y pacientes atópicos, con urticaria y controles sanos, todas las rectas cumplieron las condiciones de paralelismo menos las rectas de **AI-A** y urticaria. Cuando se comparó la recta producida por **AI-A** y pacientes controles sanos, no hubo diferencias entre ellas ($p=0,12$). Sin embargo si hubo diferencias significativas en las rectas producidas por **AI-A** y pacientes atópicos ($p=0,017$), siendo la potencia relativa de la recta producida por la codeína en pacientes atópicos el 32,5% de la recta producida por **AI-A**, mientras que el índice de tolerancia cutánea es 3,08

veces mayor en los pacientes con AI-A, que en los pacientes atópicos (Figura 32.). Por otra parte la prueba de T^2 de Hotelling no ofreció diferencias significativas entre los pacientes con AI-A y los pacientes con urticaria ($p=0,14$) (Figura 33).

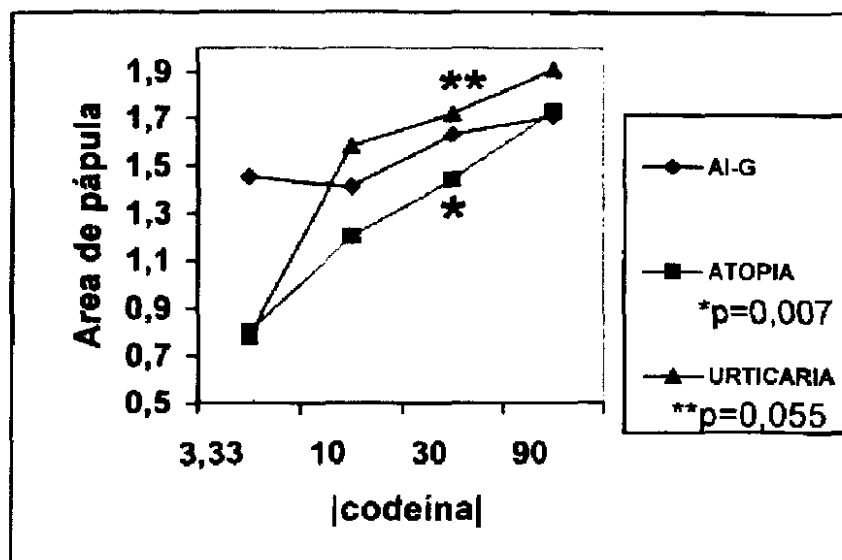


Figura 31. T^2 de Hotelling, comparando las respuestas de AI-G con codeína, con las respuestas de las otras poblaciones. Sin asteriscos rectas no diferentes.

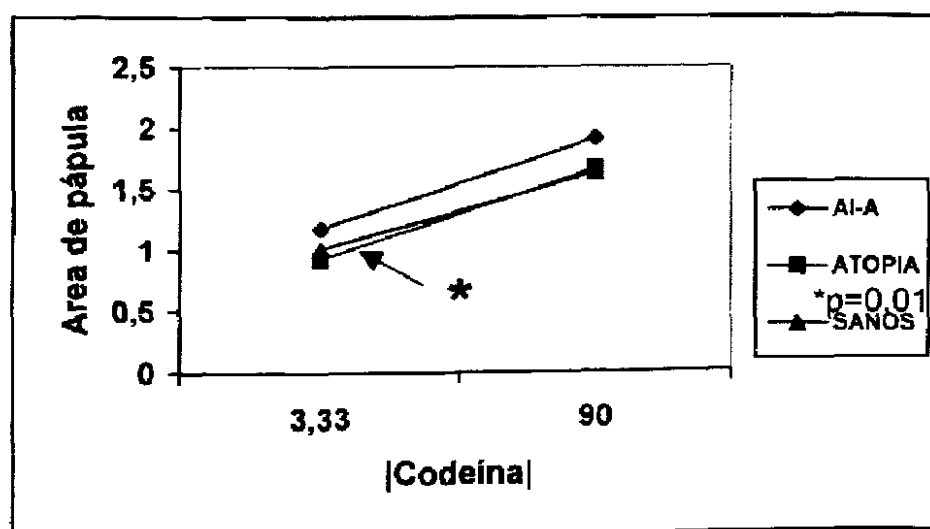


Figura 32. Ensayo de líneas paralelas con codeína, comparando la recta de AI-A con las rectas de las otras poblaciones. Sin asteriscos rectas no diferentes

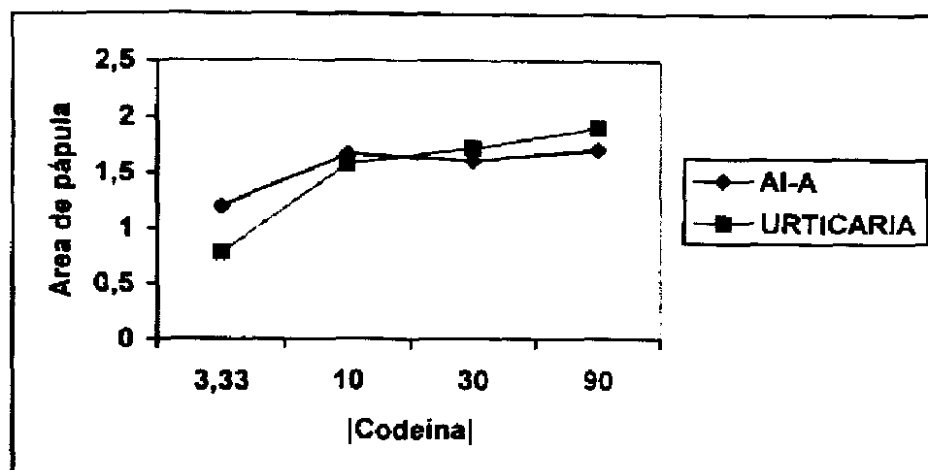


Figura 33. T' de Hotelling, comparando las respuestas de codeína de AI-A con las respuestas de los pacientes con urticaria. Sin asteriscos rectas no diferentes.

RECTAS COMPARADAS (1 FRENTE A 2)	ANÁLISIS DE LA VARIANZA		POTENCIA RELATIVA DE 2 FRENTE A 1, CON I.C. AL 95% Y AL 99%	ÍNDICE DE TOLERANCIA CUTÁNEA, CON I.C. AL 95% Y AL 99% (el I.T.C. debe multiplicarse por la concentración de 2 para conseguir la respuesta de 1)
AI-G FRENTE A AI-A	F ratio= 0.001	p=0.97	97.70% (12.96-715.74) (12.35-3680.44)	1.02 (0.14-7.72) (0.03-42.49)
AI-G FRENTE ATOPIA	No se cumple la condición de paralelismo			
AI-G FRENTE URTICARIA	No se cumple la condición de paralelismo			
AI-G FRENTE SANOS	F ratio= 3.97	p=0.046	21.79% (0.92-98.66) (0.02-168.92)	4.59 (1.10-108.87) (0.59-5286.17)
AI-A FRENTE ATOPIA	F ratio= 5.79	p=0.017	32.50% (9.16-82.28) (4.90-110.81)	3.08 (1.22-10.91) (0.90-20.41)
AI-A FRENTE URTICARIA	No se cumplen las condiciones de paralelismo			
AI-A FRENTE SANOS	F ratio= 2.33	p=0.12	30.31% (1.39-143.19) (0.01-277.95)	3.30 (0.70-72.19) (0.36-6686.11)
URTICARIA FRENTE ATOPIA	F ratio= 4.18	p=0.04	51.07% (23.97-98.26) (17.81-121.32)	1.96 (1.02-4.17) (0.52-5.61)
ATOPIA FRENTE SANOS	F ratio= 0.03	p=0.85	108.72% (39.91-304.04) (26.69-466.40)	0.92 (0.33-2.51) (0.21-3.75)
URTICARIA FRENTE SANOS	F ratio= 1.96	p=0.19	54.83% (17.97-139) (10.66-194.70)	1.82 (0.72-5.56) (0.51-9.38)

Tabla XLI. Datos del ensayo de líneas paralelas con codeína, comparando las rectas una a una.

Las rectas de pacientes con urticaria de un lado y pacientes atópicos y controles sanos cumplieron las condiciones de normalidad, linealidad y paralelismo. Las rectas de pacientes con urticaria y controles sanos no fueron

diferentes significativamente ($p= 0,19$). Fueron diferentes estadísticamente las rectas de pacientes con urticaria y pacientes atópicos ($p= 0,04$). La potencia relativa de la codeína en los pacientes con atopia fue del 51.07% de la potencia de la codeína en pacientes con urticaria, con un ITC o diferencia de sensibilidad cutánea de 1,96 (las concentraciones de atopia se deben multiplicar por 1,96 para conseguir las mismas áreas que las concentraciones conseguidas por pacientes con urticaria) (Tabla XLI).

Finalmente los pacientes atópicos y controles sanos, cumplieron todas las condiciones para realizar el análisis, no observándose ninguna diferencia en las 2 rectas ($p=0,85$).

GRUPOS A COMPARAR	T² DE HOTELLING	F RATIO	p
AI-G FRENTE ATOPIA	18,74	4,26	0,0076
AI-G FRENTE URTICARIA	11,59	2,62	0,055
AI-A FRENTE URTICARIA	8,85	1,94	0,14

Tabla XLII. Datos de la T² de Hotelling con codeína, comparando las respuestas cutáneas de las diferentes poblaciones una a una.

V.8.4. ANÁLISIS DE LA REACTIVIDAD CUTÁNEA A LA CODEÍNA CONTROLANDO LA VARIABLE URTICARIA (Tabla XLIII, XLIV)

Las mismas razones que llevaron a controlar la variable urticaria en el análisis de las rectas producidas por la codeína (es decir las diferencias eran significativas cuando se analizaban grupos con una gran presencia de urticaria - AI-G, AI-A y urticaria -, con grupos sin urticaria - atópicos y controles sanos -), llevaron también a analizar las rectas producidas por la histamina controlando dicha variable.

RECTAS COMPARADAS (1 FRENTE A 2)	ANÁLISIS DE LA VARIANZA	POTENCIA RELATIVA DE 2 FRENTE A 1, CON I.C. AL 95%-99%	ÍNDICE DE TOLERANCIA CUTÁNEA. CON I.C. AL 95%-99% (el I.T.C. debe multiplicarse por la concentración de 2 para conseguir la respuesta de 1)
AI-G FRENTE A AI-A	F ratio= 0.053 p=0,81	127.45% (3.54-19002.92) (0.00->99999)	0.78 (0.01-28.21) (0.00->99999)
AI-G FRENTE ATOPIA	No se cumple la condición de paralelismo		
AI-G FRENTE URTICARIA	No se cumple la condición de paralelismo		
AI-G FRENTE SANOS	F ratio= 1.69 p=0,19	29.88 (0.19-204.71) (0.00-643.71)	3.35 (0.49-519.90) (0.16->99999)

Tabla XLIII. Datos del ensayo de líneas paralelas de AI-G con codeína, comparando la recta de la AI-G con el resto de rectas de las otras poblaciones, pero controlando la variable urticaria.

Siguieron sin cumplir la condición de paralelismo las rectas de AI-G por un lado y las de pacientes atópicos y urticaria por otro. Se perdió la significación estadística al 0,05%, en las diferencias de rectas entre pacientes con AI-G y controles sanos ($p=0,19$) (Figura 34). Se mantuvo la no diferencia estadística de las rectas de pacientes con AI-A y AI-G ($p=0,81$). También se mantuvo la diferencia estadística entre pacientes con AI-G y atopia (prueba de T^2 de Hotelling, $p=0,0053$), conservando los pacientes con AI-G vectores de media para casi todas las concentraciones mayores que los mismos vectores de atopia (Figura 34). Hubo significación estadística en la diferencia de rectas entre AI-G y urticaria (prueba T^2 de Hotelling $p=0,048$), siendo los vectores de medias mayores en los pacientes con urticaria, en 3 de las 4 concentraciones utilizadas. En el análisis, realizado no controlando la urticaria, las diferencias fueron muy similares utilizando la misma prueba ($p=0,055$) (figura 35).

GRUPOS A COMPARAR	T^2 DE HOTELLING	F RATIO	P
AI-G FRENTE ATOPIA	23,06	5,04	0,0053
AI-G FRENTE URTICARIA	13,28	2,89	0,048

Tabla XLIV. Datos de T^2 de Hotelling, comparando las respuestas de la AI-G con el resto de rectas de las otras poblaciones, pero controlando la variable urticaria

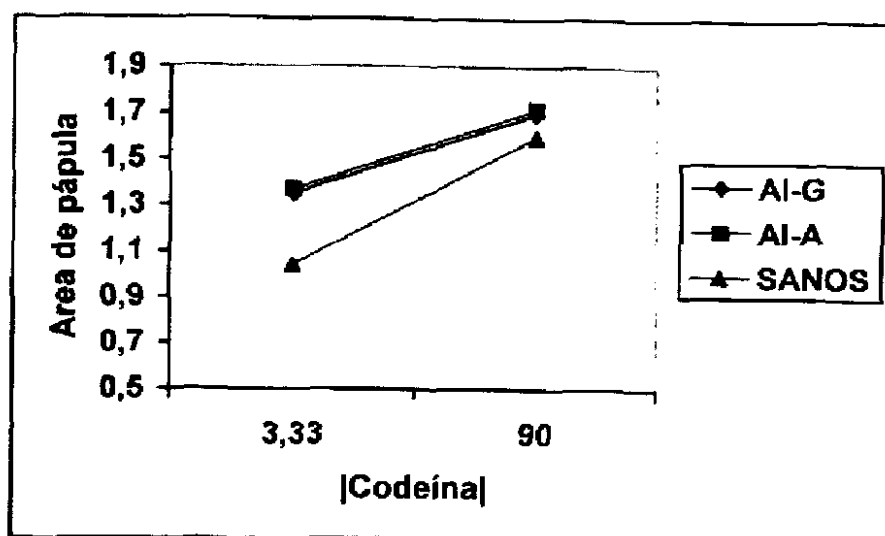


Figura 34. Ensayo de líneas paralelas con codeína, comparando la recta de la AI-G con el resto de rectas de las otras poblaciones, pero controlando la variable urticaria. Sin asteriscos rectas no diferentes

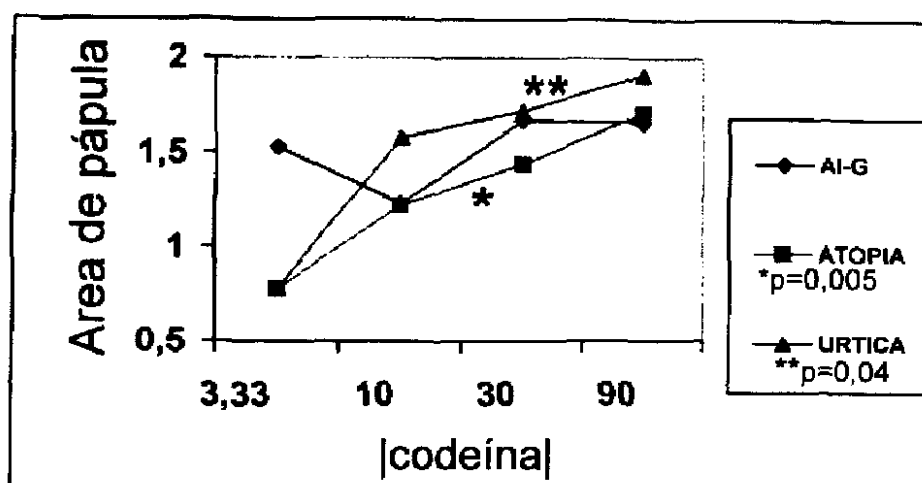


Figura 35. T^2 de Hotelling comparando las respuestas de la AI-G con el resto de rectas de las otras poblaciones, pero controlando la variable urticaria. Sin asteriscos rectas no diferentes.

V.8.5. CORRELACIÓN DE LA REACTIVIDAD CUTÁNEA A LA CODEÍNA Y A LA HISTAMINA

Dado que la codeína es un secretagogo de los mastocitos y por tanto produce liberación de histamina en la región donde se introduce ²⁰¹, quisimos establecer si las respuestas obtenidas por la codeína en los pacientes de los diferentes grupos estudiados, dependían en realidad de las respuestas cutáneas a la histamina y no de una distinta capacidad de liberar histamina u otros mediadores entre los pacientes de los diferentes grupos. Para ello evaluamos si existía correlación entre las áreas de las pápulas obtenidas por las diferentes

concentraciones de la histamina y de la codeína. Hicimos correlaciones una a una entre las concentraciones máximas, intermedias y mínimas de ambas sustancias.

Salvo la correlación entre las concentraciones mínimas de codeína (3 mgr/mL) e histamina (0,3 mgr/mL) que no fue significativa ($r=0,07$, $p=0,54$), las correlaciones entre concentraciones máximas, mínimas e intermedias fueron significativas, variando los coeficientes de correlación entre 0,35 a 0,54 con p siempre menores de 0,01. Sin embargo cuando se hicieron rectas de regresión de cada una de las correlaciones, la respuesta a la histamina explicaba, en el mejor de los casos solo el 29% de la varianza de la codeína (rango entre 0,11 a 0,28) (Tabla XLV).

CONCENTRACIONES HISTAMINA/ CODEÍNA	CORRELACIÓN (Pearson)	REGRESIÓN LINEAL
HISTAMINA = 0,37 mgr/mL CODEÍNA = 3,33 mgr/mL	$r = 0,072$ $p = 0,54$	
HISTAMINA = 1,11 mgr/mL CODEÍNA = 10 mgr/mL	$r = 0,54$ $p < 0,001$	$F = 29,25$ $p < 0,0001$ $R^2 = 0,29$
HISTAMINA = 3,33 mgr/mL CODEÍNA = 30 mgr/mL	$r = 0,35$ $p = 0,003$	$F = 9,81$ $p = 0,002$ $R^2 = 0,11$
HISTAMINA = 10 mgr/mL CODEÍNA = 90 mgr/mL	$r = 0,35$ $p = 0,002$	$F = 12,93$ $p = 0,0006$ $R^2 = 0,14$

Tabla XLV. Correlaciones de las respuestas a la codeína y a la histamina.

VI.DISCUSION

VI.1. DEFINICION DE ANAFILAXIA Y ANAFILAXIA IDIOPATICA

Existe en la literatura un uso diverso del termino **anafilaxia**, de forma que no siempre significa lo mismo para diversos autores, lo que puede promover confusión entre los lectores. Ya ha sido explicado en la introducción como la definición más prevalente del término **anafilaxia** se refiere a un término clínico descriptivo que engloba a varios órganos y sistemas, y cuyo desencadenante patogénico central es la liberación abrupta por parte de mastocitos y basófilos de una serie de mediadores con propiedades varias ³⁶⁴. Usando esta definición para algunos autores un episodio de urticaria producido por una sensibilización alimentaria tipo I ²⁷⁵ o una picadura de himenóptero en un paciente hipersensible al veneno de los mismos ²¹⁴ también es un cuadro de **anafilaxia**, aunque no severo, al verse envuelto una liberación de mediadores desde mastocitos y basófilos. Habitualmente cuando existe una relación clara entre un desencadenante conocido de **anafilaxia** y la aparición de un cuadro clínico compatible, el diagnóstico es evidente ³⁶⁴, aunque falte algún síntoma o signo significativos, como la urticaria. En esos casos el problema se reduce a un problema semántico. Algunos autores, por contra, exigen para el diagnóstico de **anafilaxia** la participación de algún órgano que comprometa la vida del paciente, como el sistema respiratorio o el vascular ³¹⁸. Otros alegando razones operativas y quizás colocándose en una posición sintética exigen para el diagnóstico de **anafilaxia** la afectación de varios órganos o sistemas ¹⁸⁹. Los autores de los capítulos de **anafilaxia** de varios libros de Alergia o de revisiones no establecen criterios rígidos para el diagnóstico de **anafilaxia** ^{31, 202}. Todo esto hace que el concepto de **anafilaxia** pueda ser utilizado, en la clínica de una manera amplia, pero al mismo tiempo rigurosa y con propiedad. Sin embargo las publicaciones relacionadas con diversos aspectos de investigación sobre el síndrome de **anafilaxia** se resienten de la falta de una definición rígida y consensuada de **anafilaxia**, lo cual explica las diferencias de resultados entre ellas ^{156, 360}.

El uso de la definición de **anafilaxia** se vuelve más complicado cuando hay que aplicarlo para el reconocimiento de los episodios de AI. Si ante un cuadro de vómitos, dolor abdominal cólico y diarrea producido por un alimento al que un paciente es hipersensible y con el que ha tenido múltiples reacciones, muchos alergólogos no tienen inconveniente en etiquetar ese cuadro como **anafilaxia**. Sin embargo ese mismo episodio sin un desencadenante claro, puede ser explicado por una gran variedad de causas y mecanismos patogénicos. Por esta razón y buscando un hecho que permita descartar otros procesos y por tanto ganar en especificidad, los autores del grupo de la NU

exigen para el diagnóstico de **AI** la presencia de urticaria y/o angioedema junto a otras manifestaciones de órganos o sistemas que comprometan la vida del paciente ¹²².

En esta tesis se ha seguido la definición de **anafilaxia** propugnada por *Greenberger* ¹²², tanto para **AI** por las razones comentadas, como para **anafilaxia** de causa conocida para establecer comparaciones entre entidades homogéneas.

VI.2. PREVALENCIA DE AI ENTRE PACIENTES CON ANAFILAXIA

En nuestra serie de 174 pacientes con **anafilaxia** de cualquier causa, 40 pacientes (el 22,9%) tuvieron episodios de **anafilaxia** de causa no explicada o **idiopática**. En la revisión bibliográfica realizada hemos encontrado otras 3 series de pacientes con **anafilaxia** en las que se analizan las causas de la misma y entre ellas la **AI**. Así *Yocum* ³⁶⁰ en un estudio retrospectivo sobre una base hospitalaria informática de datos de diagnósticos, en los que el diagnóstico de **anafilaxia** aparecía codificado, encontró 161 casos de **anafilaxia**, de los cuales 34, es decir el 21,1%, fueron diagnosticados de **AI**. Por otra parte *Kemp* ¹⁵) en una serie de 266 casos de **anafilaxia** procedentes de un hospital universitario y la practica privada de la misma ciudad, encontró 98 pacientes (el 37%) que tenían **AI**. En este último estudio se excluyeron deliberadamente de la serie los pacientes con **anafilaxia** por himenópteros, y aquellos casos desencadenados tras la inmunoterapia. Todas las series anteriores proceden de Estados Unidos. En un estudio reciente inglés, *Pumphrey* ²⁵⁵ encuentra una prevalencia del 19,2% (33 casos) entre 174 pacientes diagnosticados de **anafilaxia** en una área del noroeste de Inglaterra, y remitidos a las consultas externas de un hospital central de Manchester.

Nuestra prevalencia del 22,98% de **AI** entre los pacientes con **anafilaxia** se acerca mucho más a la prevalencia del 21,11% de *Yocum* ³⁶⁰ y al 19,3% de *Pumphrey* ²⁵⁵. Si siguiésemos el mismo criterio de excluir de la serie los pacientes con **anafilaxia** por himenópteros y por inmunoterapia, en nuestra serie la prevalencia de **AI** sería del 25,4%, frente al 37% de *Kemp* ¹⁵⁶. La diferencia entre las 2 series, debería quizás buscarse en la procedencia diferente de los enfermos (en nuestra serie todos los enfermos son hospitalarios, mientras que en los de *Kemp* ¹⁵⁶ son de un centro hospitalario y de la practica privada), o en la aplicación de diferentes criterios diagnósticos a la hora de asumir los

diagnósticos correspondientes: así ningún paciente de *Kemp*¹⁵⁶ tuvo 2 causas o más de **anafilaxia** al mismo tiempo, como sucedió en algunos de nuestros pacientes.

VI.3. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ANAFILAXIA IDIOPÁTICA

VI.3.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

La edad media de los pacientes de nuestra serie con **AI** fue de $29,96 \pm 17,26$ años, con un rango entre 5 a 73 años. En una serie de 225 pacientes²³¹ con **AI** del grupo de Chicago la edad media de las mujeres fue de 37,4 años y de los hombres 34,5 años. En la serie de *Khan*¹⁵⁹ de 37 pacientes la edad media fue de 48 años con un rango entre 26 a 71 años. Tanto en nuestra serie como en la de *Orfan*²³¹ aparecen casos de pacientes con menos de 10 años, lo que explica la menor edad media en estas 2 series, frente a la de *Khan*¹⁵⁹. Sin embargo nuestra serie es la que ofrece menor edad media. De cualquiera de las formas, aunque la **AI** puede afectar a cualquier edad, los pacientes, en nuestra serie como en las de otros grupos, tienden a ser jóvenes o a localizarse la edad media de la vida.

Por otra parte, en la serie que presentamos, hubo un predominio de mujeres. Así el 67,9% (55 de 81) de los casos fueron mujeres, mientras que el 32,1% fueron varones²⁶. En las 2 últimas series de la **NU** existe un predominio del sexo femenino que oscila alrededor del 64,7% y el 67,4% (74, 231). También en la serie de *Khan*¹⁵⁹ existe un predominio de mujeres con un 72%. Ya que en la **AI** existe una gran prevalencia de atopia y urticaria, podría explicarse el predominio de mujeres entre los pacientes con **AI** por una posible preponderancia de mujeres en ambas entidades. Sin embargo este predominio de mujeres no puede ser explicado por una mayor prevalencia de atopia entre mujeres en la población general, ya que tanto la rinitis alérgica, como el asma alérgico presentan una prevalencia total similar en ambos sexos^{46, 298}. Quizá si pueda relacionarse este predominio de mujeres en la **AI** por el predominio de mujeres, que hay entre los pacientes en la edad adulta de la vida, que tienen urticaria idiopática²⁷⁸.

Resumiendo en nuestra serie y entre los pacientes de otras series de **AI** existe un predominio de mujeres, perteneciendo generalmente, los pacientes a la edad media de la vida o ser estos jóvenes.

VI.3.2. ESTUDIO DE LOS EPISODIOS DE **AI**

La duración del periodo sintomático de **AI** tuvo una mediana de 24 meses (0,03-300), con amplias oscilaciones, ya que 25 pacientes (30,9%) sólo tuvieron 1 episodio, y en una enferma el periodo sintomático duró 25 años. Entre los 56 pacientes con más de un episodio la duración de la enfermedad osciló entre 1 mes a los 25 años comentados (36 meses de mediana). *Lieberman*¹⁷⁵ también informa sobre 1 paciente en los que el periodo sintomático duró 21 años, *Khan*¹⁵⁹ describe un paciente con períodos recurrentes de **AI** durante 57 años, y por último *Ditto*⁷⁴ informa de otro paciente que acudió a su servicio después de 27 años con cuadros recurrentes de **AI**. Es decir la enfermedad puede ser de una amplia duración y variar ampliamente entre los diferentes pacientes con la enfermedad.

En la serie presentada el 22,2% de los pacientes presentaron en la época de mayor severidad de la enfermedad, 6 o más episodios por año. Según la terminología de *Wong*³⁵⁴ dichos pacientes son clasificados como **AI-frecuente**. Esta cifra de **AI-frecuente** se acerca al porcentaje dado por la serie de *Khan*¹⁵⁹, que da una proporción de 29,7% y es ostensiblemente menor que la dada (47,4%) en las últimas series publicadas por el grupo de la *Patterson*^{74, 231}. Alguno de los pacientes tuvieron muy frecuentes episodios de **AI** (uno de ellos llegó a tener 130 episodios en un año). *Lieberman*¹⁷⁵ en su comunicación original sobre **AI**, describe una mujer de 26 años, con períodos activos de la enfermedad, en los que la presencia de episodios severos de **anafilaxia** eran diarios. *Sale*²⁷⁰ describe un niño de 8 años de edad que en un año tuvo 25 episodios de **AI**. *Kemp*¹⁵⁶ también informa de otro paciente con 25 episodios por año. Así pues en algunos casos infrecuentes la **AI** puede ser una enfermedad de muy frecuente aparición.

Por otra parte el número medio de visitas a urgencias en el periodo de máxima actividad de la enfermedad tuvo una mediana de 2 (rango entre 0 a 24) en nuestra serie. En las 2 últimas series presentadas por el grupo de la **NU**, la frecuencia media de visitas a urgencias por año, antes de acudir a su institución, osciló entre 0,83 a 1,2^{231, 354}, mientras que en la serie de *Khan*¹⁵⁹ el número de visitas a urgencias fue de 1,009. Nuestro número dobla ampliamente a todas las series presentadas. No está claro si esto es debido a la accesibilidad de nuestro

sistema sanitario y más concretamente del sobreuso que se hace de las urgencias hospitalarias en nuestro medio, o si por parte de las series americanas no se registra las asistencias a urgencias en la atención primaria, como se ha hecho en nuestra serie. En nuestro caso, la asistencia a urgencia a un centro de asistencia primaria fue recogido como una asistencia a urgencias, dada la gran extensión de la provincia de Albacete y la presencia de solo 2 centros hospitalarios en la misma provincia.

Por otra parte en nuestra serie un 30,9% de los pacientes sólo tuvieron 1 episodio al momento del diagnóstico. Estos pacientes con episodios aislados también han sido descritos en otras series (159, 231). Así *Orfan*²³¹ informa de hasta un 19,5% el porcentaje de pacientes con un sólo episodio en el momento del diagnóstico y *Ditto*⁷⁴ informa que el 18,2% habían tenido 1 solo episodio cuando se les vio por primera vez.

En nuestra colectivo el 91,4 % (74 pacientes) de los pacientes sufrieron de angioedema, mientras que el 86,4% (70 pacientes) tuvieron urticaria. Por definición el 100% tuvieron urticaria y/o angioedema. La afectación de vía respiratoria alta correspondió al 67 pacientes (82,7%), en tanto que sólo 43 (53,1%) tuvieron síntomas de afectación de vías respiratorias bajas. El 32,1% (26 pacientes) de los enfermos de la serie tuvieron síntomas digestivos. Finalmente 7 pacientes (8,6%) tuvieron afectación vascular (evidencia de hipotensión y/o síncope o pérdida de conciencia). En las otras series de la literatura las cifras oscilan ampliamente en cada uno de los órganos o sistemas afectados. En todas ellas además de la afectación cutánea, es la afectación de vía respiratoria alta la más prevalente (del 63 al 70%), mientras que los síntomas gastrointestinales (entre el 16 al 57%), y los vasculares (19-69%), ya descritos como hipotensión documentada o síncope, se reparten la afectación de órgano o sistema menos frecuente. Nuestra serie se acerca más a las series publicadas por la el grupo de Chicago, llamando la atención el gran porcentaje de afectación vascular (hasta el 69%) de la serie de *Khan*¹⁵⁹, cuando los criterios parecen ser los mismos para diagnosticar la afectación vascular.

Hasta 1995 no se había descrito ninguna muerte por AI. En 1995 *Patterson*²⁴¹, describe 2 muertes (un hombre y una mujer) diagnosticados previamente de AI en su consulta. El diagnóstico de la causa de las muertes en ambos casos fue de anafilaxia, sin evidenciar ninguna causa de la misma. En ambos casos habían tenido episodios previos muy severos (con hipotensión y pérdida de conciencia en 1 caso y un broncoespasmo severo en el caso de la

mujer). En el caso del varón no se pudo descartar como causa de la muerte una arritmia severa, aparte de que en el estudio post-mortem se pudo observar una arterioesclerosis severa en el mismo paciente. En el caso de la mujer el episodio fatal estuvo precedido de la toma de una pizza congelada, que el paciente había tomado repetidas veces antes del fallecimiento. No se detalla en el artículo el tiempo transcurrido entre la toma del alimento y el comienzo del episodio. En 1996 describe otro caso adicional ¹⁶⁷ de 1 paciente con asma alérgico, con antecedentes de status asmático, múltiples episodios de **AI-G** y cuadros de pérdida de conciencia.

Es decir la enfermedad puede ser de una amplia duración y variar ampliamente entre los diferentes pacientes con la enfermedad. En algunos casos infrecuentes la **AI** puede ser una enfermedad de muy frecuente aparición, aunque la gran mayoría en nuestra serie tuvieron episodios infrecuentes (**AI-I** 78,8%). Generalmente la afectación de vía respiratoria alta es el órgano más afectado (82,7%), y en nuestra serie no existe ningún caso de muerte, hecho descrito de forma muy excepcional en la serie más numerosa, procedente de la NorthWestern University de Chicago.

VI.3.3. SEGUIMIENTO EN LA CONSULTA DE ALERGIA DE LOS EPISODIOS DE **AI**

El seguimiento de los pacientes con **AI** denotó en nuestra serie una tendencia a la mejoría del curso clínico de la enfermedad, con casi las tres cuartas partes de los enfermos (75,6%) en fase de remisión según los criterios de *Wiggins* ³⁴⁵, y con un descenso sostenido del número medio de episodios anuales sufridos por los pacientes (de 2,18 episodios en el 1^{er} año de seguimiento a 0,26 y 0 episodios en el 4^o y 5^o año de seguimiento respectivamente). También hubo un incremento anual sostenido del porcentaje de pacientes que no sufrían en dicho año de episodios de **AI** (del 77,4% en el 1^{er} año al 100% en el 5^o año).

Otros autores dan unos porcentajes de remisión en sus series entre el 60% (159) o el 64% (231), o el 65,9% (74), algo más pequeñas que las encontradas por nosotros. Estas diferencias en las cifras de remisión podrían explicarse por el menor número de pacientes con **AI-frecuente** en nuestra serie, que es menor que los porcentajes dados por otras series (22,2% frente a 47,55 de *Orfan* ²³¹, el 46,8 % de *Ditto* ⁷⁴ y 31,42% de *Khan* ¹⁵⁹. Podría pensarse que a mayor número de pacientes con episodios infrecuentes, más facilidad para la remisión. Esta suposición no se confirma en la literatura, ya que en una serie del

grupo de Chicago *Krasnick*¹⁶⁸ encuentran entre 61 pacientes con **AI**, que el 65% de los pacientes con **AI-frecuente** están en remisión, en oposición al 32% de los pacientes con **AI-infrecuente**. Por nuestra parte el porcentaje de pacientes que entraron en remisión en los grupos de **AI-frecuente** e **infrecuente** fue muy similar (alrededor del 75%), no habiendo diferencias significativas ($p=0,8$).

No obstante si sumamos en estas series al número de remisiones, el número de pacientes en los que el número de episodios de **AI** disminuyó, la cifra de pacientes que mejoraron su curso clínico fue mucho mayor: el 86% en el caso de *Orfan*²³¹, y del 85,7% en el caso de *Khan*¹⁵⁹. Todo ello confirma que la **AI** es una enfermedad con tendencia a la remisión en la mayoría de los pacientes de forma espontánea y en otros ya de forma espontánea o facilitada por el tratamiento esteroideo.

En los 55 pacientes que están en remisión, 4 de ellos han intercalado algún episodio de **AI** entre 2 remisiones. Es decir el 92,7% de los pacientes, una vez iniciada la remisión continúan con ella. El mantenimiento de la remisión también aparecen en la serie de *Wong*³⁵⁴, con un porcentaje del 93%, y en la serie de *Ditto*⁷⁴ con un 80,6% con una media de 5,6 años, lo que parece indicar que la remisión es persistente en la mayoría de los pacientes.

En suma hay una tendencia a la mejoría del curso clínico de la enfermedad, con casi las tres cuartas partes de los enfermos (75,6%) en fase de remisión, con una tendencia al mantenimiento de la remisión en la mayoría de los pacientes que entran en ella.

VI.3.4. CURSO CLÍNICO TRAS LA TOMA DE ESTEROIDES

El grupo de la **NU** trata a sus pacientes con **AI** que tienen frecuentes episodios con dosis descendientes de esteroides orales, anti-H1 y efedrina. Con este tratamiento, según dicho grupo, el número de episodios de **AI** disminuye dramáticamente, e incluso los pacientes entran en remisión. Así *Wong*³⁵⁷ en un estudio abierto, no controlado, realizado en 22 pacientes con **AI-frecuente**³⁵⁴ y tratados con el régimen de tratamiento descrito y explicado en MÉTODOS, observó que el número medio de episodios anuales de **AI** y el número de visitas a urgencias disminuía dramáticamente y en aquellos pacientes en los que los esteroides o la prednisona se disminuyó muy rápidamente, los episodios de **AI** recurrieron. Posteriormente el mismo grupo¹⁶⁸ encontró que entre 61 pacientes con **AI** el número de visitas a urgencias, e ingresos hospitalarios o en UVI fue menor tras aplicar dicho protocolo terapéutico, sobre todo en los pacientes con el

tipo de **AI** generalizado (**AI-G**). Sin embargo la ausencia de controles en los 2 estudios realizados rebaja la validez de los resultados de este estudio. El grupo de la **NU** justificó la no presencia de controles por razones éticas, con el objeto de no privar al posible grupo control de un tratamiento sumamente eficaz para una enfermedad recurrente que puede llegar a tener episodios peligrosos para la vida del paciente. .

Al ser la **AI** una enfermedad con tendencia natural o espontánea a la disminución de la frecuencia de los episodios o a la remisión, la mejoría experimentada por los pacientes con **AI** que reciben esteroides, puede también explicarse por la evolución natural de la enfermedad y no por los esteroides. Todo ello hace que el uso de controles sea obligatorio para validar la eficacia de los esteroides. Así por ejemplo Khan ¹⁵⁹ evidenció que en un grupo de 11 pacientes con **AI-frecuente**, 6 de ellos (el 55%) no fueron tratados con esteroides, mostrando los 6 mejoría en el curso clínico de la enfermedad, ya disminuyendo el número de episodios o entrando en remisión.

Por nuestra parte entre los 18 pacientes con **frecuentes** episodios de **AI** en el momento de acudir a la consulta, 12 recibieron esteroides y 4 rechazaron el tratamiento esteroideo. Tras 1 año de seguimiento tanto los pacientes que recibieron esteroides, como los que no lo recibieron tuvieron una disminución significativa de sus episodios. Aunque el número de episodios fue menor en el grupo que tomó esteroides, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en el número de episodios sufridos en ese 1^{er} año de seguimiento.

Todos estos hallazgos de nuestro estudio confirman aparentemente las apreciaciones de Khan ¹⁵⁹. Sin embargo el número de pacientes presentes en el grupo control de nuestro estudio fue pequeño (n=5) y es posible que con más pacientes se pudiesen obtener diferencias significativas. Por otra parte podría ser que los pacientes con **AI** que tomaron y rechazaron esteroides respectivamente estuviesen en diferente tiempo de evolución, con diferentes duraciones de la enfermedad (más prolongado para los pacientes que rechazaron los esteroides) lo que explicaría la mejoría de los pacientes que rechazaron la toma de esteroides. Por esta razón se analizó los diferentes tiempos de evolución de la enfermedad, siendo mayor el tiempo de evolución entre los pacientes que no tomaron esteroides; aunque las diferencias no fueron significativas (p=0,12). Quizás un mayor número de pacientes en el grupo control hubiese quizá permitido encontrar diferencias. En el caso de que un tiempo de evolución mayor explique la mejoría del grupo control, entonces los esteroides acelerarían la

evolución a la mejoría o a la remisión, aunque la enfermedad pueda mejorar espontáneamente. En consecuencia para hacer comparaciones para este problema se hace necesario controlar la duración de la enfermedad.

Las razones por la que los esteroides pueden ser beneficiosos para prevenir o evitar los episodios de AI no se conocen. Los esteroides reducen claramente el número de mastocitos mucosos y de la piel en pacientes normales, alérgicos e infectados por parásitos ^{160, 217, 283}. Esta acción se consigue probablemente por inhibir la producción de la IL-3 y otros factores de crecimiento de los mastocitos. Aunque en humanos los esteroides no inhiben la producción y liberación de mediadores de los mastocitos ⁶⁴, un estudio ²²⁶ ha demostrado que pacientes recibiendo grandes cantidades de esteroides orales, durante periodos prolongados (al menos más de 1 año) tuvieron una reducción en el tamaño del habón producido por un secretagogo de los mastocitos, como es la codeína. Por otra parte los esteroides son potentes inhibidores de la producción de varias interleuquinas, entre ellas la IL-1 y 4 y la TNF, interleuquinas producidas por los mastocitos y con capacidad para reclutar células inflamatorias de las reacciones tardías alérgicas, a través de la expresión de varias moléculas de adhesión (sobre todo la VCAM-1) ^{67, 293}.

Los basófilos son más sensibles a la acción de los esteroides, que los mastocitos. Los esteroides disminuyen el número de basófilos circulantes ^{146, 268}, a través de una redistribución de los mismos ³⁵¹. También los esteroides inhiben el influjo de basófilos, que se producen en la respuesta tardía alérgica ^{3, 54, 216, 281, 284}, a través del control de citoquinas que regulan la infiltración y la respuesta de basófilos, como la GM-CSF. A diferencia de los mastocitos, los esteroides consiguen disminuir en los basófilos la liberación de histamina y de LTC₄ ^{3, 280, 281, 282}, necesitando en el caso de la histamina una incubación de 24 horas con los esteroides para conseguir la inhibición de la liberación. Asimismo los esteroides disminuyen la producción de HRF en varias enfermedades alérgicas ³ e inhiben la producción de varias quemoquinas de la familia β (C-C) ²⁹³. Por fin los esteroides inhiben la producción de IL-4 por parte de los basófilos ²⁹³.

Muchos de estos hallazgos sugieren un papel de los basófilos en la respuesta tardía y en el mantenimiento crónico de la enfermedad alérgica, así como la justificación de la efectividad de los esteroides en la enfermedad alérgica crónica. En una enfermedad como la AI, con un modelo de presentación episódico, las diferentes acciones explicadas de los esteroides no justificarian la respuesta de la AI a los mismos, salvo para acciones muy concretas de los

esteroides como la inhibición de la liberación de histamina y otros mediadores de los basófilos.

Se considera que el incremento de la permeabilidad vascular es un efecto directo de la agresión de células del árbol vascular por parte del proceso inflamatorio o un efecto de los mediadores. Entre los mediadores están la histamina, la bradiquinina, varios leucotrienos, el PAF, las prostaglandinas, el VIP, la fracción C5a dependiente de neutrófilo y el formil-metioi-leucil-fenilamina (f-Met-Leu-Phe). Los esteroides inhiben la producción y liberación de varios de estos mediadores ¹⁴⁶.

Resumiendo, aunque cuando se han usado esteroides, el curso clínico de la enfermedad ha mejorado, no puede descartarse que la mejoría se haya producido por la tendencia natural de la enfermedad a la mejoría. Con el reducido número de pacientes que hay en el grupo que sirvió como control, en nuestra serie no podemos responder a la pregunta de si el tratamiento esteroideo consigue acelerar o mejorar el curso clínico de la enfermedad. En consecuencia se necesita para resolver la eficacia del tratamiento esteroideo en la AI estudios controlados y aleatorios que incluyan, quizás, a varios centros, dado el escaso número de pacientes con AI que precisan esteroides, que cada centro pueda reunir.

Con estas dudas o la constatación de la mejoría espontánea de la enfermedad, otros grupos proponen para pacientes con episodios leves y moderados de AI, tratamientos alternativos con antiH-1 o Ketotifeno o cromoglicato disódico oral, dada la mejoría de algunos casos de AI que no respondían a los esteroides, con estos medicamentos ³⁵⁷ y reservando los esteroides para casos más severos o que no responden a los medicamentos anteriores ^{159, 177}. Sin embargo hay que considerar que se han descrito casos con un curso muy severo e incluso muertes ^{168, 241}, y que los efectos secundarios de los esteroides, tomados durante 1 año a dosis descendentes y a días alternos, son leves o moderados ³⁵⁷.

VI.3.5. COEXISTENCIA DE EPISODIOS DE ANAFILAXIA CON CAUSA IDENTIFICADA

En nuestra serie el 13,6% de los casos tuvieron episodios de **anafilaxia** de causa identificada. Así 8 pacientes tuvieron episodios de **anafilaxia** por ejercicio (9,9%), y 3 por alimentos (3,7%), con 2 pacientes compartiendo **anafilaxia** por ejercicio y alimentos (2,5%). Por fin 1 paciente (1,2%) tuvo 1

cuadro de **anafilaxia** por medicamentos. También en la serie de *Orfan*²³¹ y *Ditto*⁷⁴ el 2,6% y el 5% y el 15% y el 11% respectivamente tuvieron episodios de **anafilaxia** por alimentos y por ejercicio respectivamente. Discutiremos más adelante esta prevalencia tan alta de **anafilaxia** por ejercicio, y en la sección de alergia a alimentos la **anafilaxia** por alimentos.

VI.3.6. HIPERSENSIBILIDAD A *ANISAKIS SIMPLEX* (AK)

En 1995 *Audicana*¹⁷ publicó un caso de **anafilaxia** recurrente tras la ingesta de pescado, con tolerancia de pescado entre los episodios, con pruebas cutáneas negativas a pescados, pero con una IgE total muy elevada entre 816 a 1051 kU/L y con pruebas cutáneas positivas y una gran IgE específica (90,8 kU/L) a un parásito habitual de pescados, el **AK**. Posteriormente el mismo grupo amplió el número de casos hasta 10 y 28 casos, con las mismas características clínicas e inmunológicas^{18, 90}, añadiendo una descripción por *immunoblotting* de las bandas con capacidad de fijación de la IgE para **AK** y la demostración de la termoestabilidad de los antígenos del **AK**²⁴⁹.

Hasta entonces el **AK** era conocido como productor de **anisakiasis**, una infección parasitaria del tracto gastrointestinal con varias formas de presentación, producido por la ingesta de pescado crudo parasitado por larvas de **AK** en el tercer estadio larvario²³⁷. Por otra parte *Kasuya*¹⁵² había encontrado en un estudio japonés de casos y controles que 11 pacientes con urticaria tras la ingesta de merluza tenían pruebas cutáneas positivas por scratch al antígeno de la larva del **AK** frente a 1 de 11 controles. De esta manera se implicó a la larva del **AK** como factor etiológico de las urticarias por pescado. Corresponde al grupo de Vitoria y al Dr. I. Moneo el mérito de la difusión de la importancia de la sensibilización clínica en nuestro medio y de su estudio inmunológico.

La preocupación por el **AK** ha aumentado en los últimos años, al crecer la infestación del pescado por el mismo. Así en los últimos años la infestación del pescado del mar del Norte ha aumentado un 65%²³⁷.

A partir de estas publicaciones varios grupos españoles han reproducido los hallazgos del grupo de Vitoria, y han publicado varios trabajos relacionados con la prevalencia de sensibilización a **AK** en ciertas poblaciones de riesgo como urticaria, o **anafilaxia**,^{7, 18, 23, 49, 52, 82, 89, 98, 108, 183, 185, 195, 212, 215, 236, 246, 250, 266} y otros trabajos que estudian la inmunología de la sensibilización al mismo^{236, 249, 276}. Los hallazgos más importantes de estos estudios son:

1. Una alta prevalencia de sensibilización por IgE específica a **AK** en pacientes con urticaria aguda recidivante (del 42,85% al 76,9% - 90, 212, 266 -), aunque en algunos casos puede ser baja como del 18% ⁸⁹. En los casos de urticaria crónica se informa de prevalencias del 45,7% ⁵², mientras que en los estudios en que no se distingue tipo de urticaria la prevalencia oscila entre el 48,9% al 56% ^{49, 108}. Si la población consta de pacientes con urticaria y/o IgE total alta la prevalencia es del 56% ²¹⁵, y si es de pacientes con urticaria y eosinofilia alta es del 59% ²³⁶. Es decir la mayoría de los estudios de urticaria ya aguda o crónica dan cifras de prevalencia que giran alrededor del 50%.

En el caso de cuadros de **anafilaxia** de origen desconocido se dan prevalencias tan altas como del 75% ²⁶⁶, y en el caso de poblaciones conjuntas de urticaria y **anafilaxia** entre el 11,5% al 43,8% ^{183, 250, 251}.

Otra población con una prevalencia alta es la de los pacientes sensibilizados a crustáceos, los cuales tienen una prevalencia de sensibilización del 81,3% ²³⁶, o pacientes con otras enfermedades parasitarias que es del 58,8%.

2. En controles sanos, procedentes de muestras de donantes de sangre la prevalencia oscila entre el 5% al 27,4%, siendo la mayoría los que pasan del 15% ^{52, 215, 250}. En controles que acuden a una consulta de Alergia sin urticaria o **anafilaxia** la prevalencia oscila entre el 16,9% al 22,9% ^{49, 183}, o el 55% de controles con IgE elevada sin urticaria o alergia alimentaria ²³⁶.
3. Cuando se analiza las diferencias en las proporciones de sensibilizaciones entre casos (urticaria y/o **anafilaxia idiopática**) y controles se alcanzan diferencias entre casi significativas o muy significativas ^{49, 52, 108, 183, 215, 250}.
4. Existencia de reactividad cruzada por inhibición del RAST e inhibición del inmunoblotting entre el **AK** por una parte y *echinococo granulosus* ^{12, 276}, artrópodos (*Chironomidos* y *Blatella germanica*), y cefalópodos por otra parte, demostrándose una comunidad alergénica parcial ²³⁶. Asimismo se descubre una gran prevalencia de sensibilización a **AK** en pacientes con alergia a crustáceos ²³⁶. Es posible que exista un panalérgeno responsable de la reactividad cruzada encontrada, y que este pueda ser la tropomiosina ²³⁷. Para *Arduzzo* ¹² existe una escasa reactividad cruzada entre **AK** y *Ascaris lumbricoides*. *Del Pozo* ²⁴⁹ cuando realiza de forma concomitante IgE específica para *Ascaris lumbricoides* y **AK** encuentra que los pacientes con reacciones al **AK** presentan valores mayores que las conseguidas por *Ascaris lumbricoides*. En el inmunoblotting IgE de **AK**, solo aparecieron bandas con

los sueros de pacientes con reacciones por **AK**, pero no con sueros controles de pacientes con IgE positiva para *Ascaris lumbricoides* y filariasis, demostrando el inmunoblotting IgE gran sensibilidad y especificidad, y abundando en la idea de una reactividad cruzada baja con el *Ascaris lumbricoides*, frente a lo mantenido por otros autores ¹².

5. Unos valores altos de la IgE total en los pacientes sensibilizados a **AK** con urticaria o anafilaxia, que oscilan entre las 441 U.I./ml a las casi 1000 U.I./ml, y siendo mayores en el caso de los pacientes con la urticaria aguda ^{185, 266}. Se observa diferencia entre los pacientes con reacciones tipo I a **AK** y controles sanos ($p < 0,0001$). También se observa una correlación entre los títulos de IgE específica a **AK** y la IgE total y la eosinofilia periférica ²⁶⁶.
6. En los pacientes con hipersensibilidad a **AK** a los que se les recomendó una dieta con exclusión del pescado, dan resultados contradictorios. Un grupo ¹⁹⁵ informa que se producen descensos de la IgE total, y de la IgE específica a **AK** entre el 20 al 50%, a los 6 meses de la primera determinación, tanto entre los pacientes que continuaron tomando pescado, como en aquellos que dejaron de tomar pescado. El mismo grupo observa que se produce mejorías clínicas o los pacientes se quedan asintomáticos cuando se retira el pescado en los pacientes con anafilaxia, y en la mayoría de los pacientes con urticaria. Asimismo en 2 pacientes con urticaria que continuaron tomando pescados no hubo mejoría. Sin embargo también se produce mejoría en un paciente con anafilaxia que continuó con la toma del pescado y en un paciente con urticaria que tras interrumpir la toma del pescado lo volvió a reanudar. Por otra parte *Perteguer* ²⁴⁶ no encuentra diferencias significativas en la determinación de la IgE a **AK** en 2 determinaciones realizadas en un periodo de 4 meses, en 19 pacientes con urticaria aguda recidivante por o con sensibilización a **AK** que dejaron de tomar pescados. No se especifica si hubo mejoría clínica.

En un reciente artículo el mismo grupo de Vitoria ⁹⁸ valora cual es el papel del inmunoblotting de IgE de **AK** en el diagnóstico de las reacciones por hipersensibilidad al **AK**. Los autores encuentran que dado el gran número de controles sanos y casos de urticaria sin relación con la ingesta de pescado, o casos de urticaria de dudosa relación con la ingesta de pescado que tienen pruebas cutáneas positivas o IgE específica a **AK**, es necesario un test más específico. Los autores encuentran que el 80% de los pacientes con una historia clara de reacción alérgica por **AK** (ingesta de pescado 4 horas antes del episodio

de **anafilaxia** o urticaria, exclusión de otras causas de hipersensibilidad, y prueba cutánea positiva o IgE específica para **AK**) tienen un perfil de inmunoblotting con varias bandas de peso molecular medio y bajo; en tanto que los controles sanos sólo el 1,9% presentan este perfil de inmunoblotting, mientras que los casos de IgE específica positiva para **AK** con historia de urticaria de dudosa relación o ausente con la ingesta de pescado mostraban porcentajes intermedios. En los pacientes con urticaria sin relación con la ingesta del pescado o controles de un banco de sangre, la mayoría de los casos de inmunoblotting de IgE con fijación para el **AK** ofrecían un perfil con la aparición de una banda simple de tamaño molecular medio. Posteriormente a este trabajo los mismos autores encuentran que la banda peso molecular baja o media del inmunoblotting de IgE reconocidos por individuos sin historia de hipersensibilidad al **AK** no es una glicoproteína, aunque se pierde al tratar los blottings con periodato. Los inmunoblotting con varias bandas de los casos de hipersensibilidad a **AK** todavía reconocían varios alérgenos después del periodato. Este hecho podría ayudar a conseguir extractos diagnósticos de **AK**, que al ser tratados con periodatos podían ser más específicos para el diagnóstico de la hipersensibilidad al **AK**²¹⁰. De esta manera concluían que el inmunoblotting de IgE es el mejor acercamiento diagnóstico a las reacciones de hipersensibilidad por **AK**, y que debe usarse si aparece positividad con el prick o la IgE específica^{98, 210}. En el trabajo de García⁹⁸ se relacionaban las altas de prevalencia de sensibilización en la población control sana por la alta ingesta de pescado de la Comunidad vasca.

Ante estos hallazgos tratamos de valorar cual era el papel de la hipersensibilidad a **AK** en nuestro pacientes con **AI**. Para ello, llevamos a cabo un estudio comparativo sobre la presencia de hipersensibilidad a **AK** entre 43 sueros de pacientes con **AI**, y 116 sueros de pacientes que acudieron a nuestra consulta por diferentes razones, entre los meses de Mayo a Junio de 1996, de forma consecutiva. En cualquiera de los puntos de corte elegidos para establecer la sensibilización IgE específica a *anisakis simplex* (clase 1 a 3) no hubo diferencias significativas en el porcentaje de sensibilización entre los 2 grupos, siendo incluso mayor el porcentaje entre los pacientes del grupo control para los puntos de corte de IgE específica de clase 1 o 2. Tampoco hubo diferencias en los valores cuantitativos de la IgE específica entre ambos grupos. Donde si hubo una gran diferencia estadística fue en la IgE total de los pacientes controles con IgE mayor o igual a clase 1 a **AK**, y los pacientes con **AI**, al doblar la IgE total de estos pacientes, la IgE total de los pacientes con **AI**. Por otra parte los pacientes con **AI** con hipersensibilidad a **AK** no tenían historias claras de episodios de urticaria o **anafilaxia** con la ingesta de pescado. Todo ello hace pensar que la

hipersensibilidad a **AK** no juegue un papel etiológico en nuestros pacientes con **AI**.

Aparte de las razones comentadas que descartan una relación etiológica entre los pacientes de nuestra serie de **AI** y una supuesta hipersensibilidad a **AK**, existen otras razones de índole epidemiológico más generales que hacen difícil esta relación. Se ha descrito que los pacientes con hipersensibilidad a **AK** generalmente no son atópicos y tienen una edad media alrededor de la 4ª década de la vida ¹⁸, lo cual contrasta con los datos de nuestra serie de **AI** en los que la edad media fue de 29,96 años y en los que el porcentaje de enfermedades atópicas fue del 48%.

Una pregunta que surge es porque nuestros pacientes con **AI** tienen una prevalencia de sensibilización a **AK** menor que la de otras series de **anafilaxia** descritas, como la de *Rubio* ²⁶⁶, en las que el 75% tienen hipersensibilidad a **AK**. Una razón que lo puede explicar es quizás una menor prevalencia de sensibilización a **AK** en la población general de donde proceden nuestra serie comparada con la de otros grupos. No disponemos de datos de hipersensibilidad a **AK** en la población general de la provincia de Albacete, por lo que no se puede comparar con datos de otros estudios, en que encuentran en controles de sueros de bancos de sangre una prevalencia de sensibilización entre el 15% ²¹⁵ y el 23,3% ²⁵⁰. Sin embargo si lo podemos comparar con los controles que provienen de una consulta de Alergia. El estudio más comparable es el de *López* ¹⁸³ en el que a 87 pacientes que acuden por primera vez a una consulta de Alergia, compara el porcentaje de sensibilización a **AK** en pacientes con urticaria y **anafilaxia** y pacientes sin esos 2 cuadros. La muestra estaba formada por un 17,8% de pacientes con urticaria, un 1,1% de **anafilaxia**, y un 48,3% de rinitis o asma. En dicho estudio se encontró que un 21,8% del grupo total tuvo sensibilización a **AK**, mientras que dicha sensibilización apareció en el 16,9% de los pacientes sin urticaria y en el 43,8% de los pacientes con urticaria o **anafilaxia**. Las diferencias entre estos 2 grupos fueron significativas. No se detallaba en este estudio el punto de corte de la IgE específica a **AK** que separaba pacientes hipersensibles y no hipersensibles. En nuestro grupo control, el cual también procedía de pacientes que acudían a nuestra consulta por primera vez, estaba formado por un 22,4% de pacientes con urticaria, un 40,5% de pacientes con enfermedades atópicas respiratorias y un 85,9% de patología respiratoria en general. Es decir una distribución con ciertas similitudes a la de *López* ¹⁸³. Si esta autora ¹⁸³ elige como criterio de positividad para **AK** la clase 2, nuestra prevalencia de hipersensibilidad a **AK** en la población que acude

a una consulta de Alergia es mucho menor (9,48% frente a 21,8%), así como la prevalencia en pacientes con urticaria (6,9% frente a 43,8%) y en pacientes sin urticaria (6% frente al 16,9%). Si el punto de corte que eligió López¹⁸³ fue la clase 1, la única diferencia evidente es la prevalencia de los pacientes con urticaria (28,6% frente a 43,8%).

Por otra parte llama la atención también como la prevalencia de sensibilización a **AK** en los pacientes con urticaria procedente de nuestro grupo es ostensiblemente más baja a la que se informa en algunos otros estudios (6,9% o 28,6%, según el punto de corte frente a prevalencias de alrededor del 50% o 75%)^{52, 183, 212, 236, 266}. Sin embargo otros estudios dan prevalencias más bajas para el mismo tipo de población de urticaria. Así del Pozo²⁵⁰ el 36%, y Fernández⁸⁹ el 18%.

Según los datos de prevalencia de **AK** en población control que acude a una consulta de Alergia y de los pacientes con urticaria, parece pues que entre nuestros pacientes existe una baja prevalencia de sensibilización a **AK** comparado con los pacientes de otras series. Estas diferentes prevalencias de sensibilización podrían estar en relación con los hábitos de consumo de pescado de cada zona. Así por ejemplo todas las prevalencias altas de sensibilización a **AK** proceden de Madrid^{49, 52, 108, 183, 212, 236, 266} considerada una zona de consumo medio de pescado, mientras que los primeros casos proceden de Vitoria^{17, 18}, zona que da como prevalencia de sensibilización en donantes de sangre del 23,3%²⁵⁰, siendo considerada por su pertenencia al País Vasco zona de alto consumo de pescado⁴⁰. Sin embargo los porcentajes de prevalencia de sensibilización a **AK** en pacientes con urticaria son menores en Vitoria que en Madrid (mayores del 50% frente al 36%), aunque las prevalencias en la población general son algo mayores en Vitoria frente a Madrid (23,3% frente al 15%)^{215, 250}. Es decir el consumo de pescado no parece explicar en su integridad estas diferencias, aunque quizá haría falta más estudios en el País Vasco, ya que solo se dispone de datos de 1 grupo frente a más de 5 grupos que han publicado en Madrid sobre la sensibilización a **AK**. En Albacete no disponemos de datos de consumo de pescado. No obstante Castilla-la Mancha parece ser una zona de consumo medio de pescado, aunque está cerca de zonas consideradas de consumo pequeño (País Valenciano, Murcia). Nuestras cifras de prevalencia se parecen más a las del grupo de Málaga⁸⁹ con una prevalencia de sensibilización del 18% en pacientes con urticaria aguda recidivante y un consumo de pescado considerado también como medio, pero radicalmente

diferentes a las de Madrid considerada también como una zona de consumo medio.

Las diferencias en los porcentajes de sensibilización entre diferentes áreas podrían venir explicadas por diferencias en la parasitación de los pescados consumidos, en las distintas áreas. Por ejemplo la merluza consumida en el País Vasco, que es el pescado más implicado en las reacciones anafilácticas por **AK** en el grupo de Vitoria ⁹⁰, y el pescado más parasitarizado de los pescados procedentes del mar del Norte, presenta una cifra de infestación del 45%, con una media de parásitos por pescado de 63 y una parasitación del tejido muscular (la parte del pescado que se consume) del 33% ²⁴⁵. En un estudio realizado en las 5 provincias de la Comunidad de Castilla-La Mancha ¹⁸² el porcentaje de parasitación de la merluza fue del 23,21%. En los resultados generales, de este último estudio, realizado sobre 20 especies diferentes, solo el 3,9% de las especies parasitadas tenían más de 10 larvas de **AK**, y solo el 5% tenían el tejido muscular afectado. La merluza fue la especie de donde se recogieron más muestras, representando el 27,31% de la muestra total. Aunque no tenemos todos los datos de parasitación de la merluza en el estudio de Castilla-La Mancha, el hecho de que la merluza sea la especie más recogida permite establecer comparaciones. Los datos del País Vasco y de Castilla-La Mancha sugieren que puede ser determinante para la aparición de sensibilización a **AK** y/o manifestaciones clínicas por el mismo, no solo el consumo medio de pescado de cada zona, sino ciertos aspectos de parasitación por **AK** como la frecuencia de afectación del tejido muscular y el número medio de parásitos que existen en cada pescado. Es decir para la aparición de sensibilización y síntomas es importante la cantidad de alérgeno, con la que se pone en contacto el paciente sensibilizado, como sucede en otras sensibilizaciones alérgicas como alimentos, medicamentos o pólenes ^{71, 206}. Estas diferencias en la parasitación también explicará como pueden existir prevalencias de sensibilización a **AK** tan altas en Madrid y mucho menores en nuestra área de trabajo, cuando las diferencias en el porcentaje total de parasitación no son tan grandes (31,7% para Madrid, 22,93% para toda Castilla-La Mancha, 22,41% para Albacete).

Los distintos perfiles de parasitación por **AK** podría venir dado por la diferente procedencia geográfica de los pescados o diferentes hábitos en el manejo de los pescados tras su captura. El discernir estos puntos escapa a los objetivos de esta tesis ¹⁰⁵.

El estudio coordinado de sensibilización a *anisakis* patrocinado por la Sociedad de Alergia e Inmunología Clínica ⁴⁰ podrá responder a muchos de los interrogantes que despierta todavía la sensibilización a **AK**, tales como que significa el papel de sensibilización a **AK** en controles sanos, el papel del **AK** en la patogenia de los cuadros de urticaria y **anafilaxia**, su relación con el consumo de pescado, y los diferentes perfiles de parasitación de los pescados de las diferentes áreas geográficas..

Resumiendo en nuestra muestra de **AI** la sensibilización a **AK** no parece jugar un papel importante, según se deduce de su prevalencia, y de las características epidemiológicas de nuestros pacientes. Una de las razones por las que se puede explicar esta baja prevalencia es la baja prevalencia de sensibilización a **AK** que parece haber entre los pacientes que acuden a nuestra consulta. A su vez esta baja prevalencia podría deberse al perfil de parasitación del pescado en la comunidad de Castilla-La Mancha, caracterizado por un pequeño número de larvas y un porcentaje reducido de larvas en el tejido muscular y menos a prevalencias totales de parasitación del pescado o a cifras de consumo de pescado.

VI.3.6. PRESENCIA DE ENFERMEDADES ATÓPICAS

En nuestra serie, como en otras series de la literatura ^{159, 231, 354} existe una sobrerrepresentación de enfermedades atópicas, o atopia. Así en nuestra muestra 39 pacientes (48%) fueron atópicos. Este porcentaje se aproxima notablemente al porcentaje dado por los autores mencionados (43% para *Orfan* ²³¹ y *Khan* ¹⁵⁹) y el 48% dado por *Ditto* ⁷⁴ y por otras series (37% para *Kemp* ¹⁵⁶).

En cuanto al reparto por patologías respiratorias, la gran mayoría de los pacientes, en nuestra serie, tienen rinitis y asma alérgicos (el 29,6% de los 81 pacientes), mientras que en la series de la **NU** ^{74, 231} la gran mayoría de los pacientes atópicos tienen o rinitis alérgica o asma alérgico, pero no las 2 enfermedades a la vez (8% a 11% ^{74, 231}). Entre los pacientes atópicos con enfermedades respiratorias alérgicas el 69,7% de los pacientes presentaron un modelo estacional de síntomas.

El tiempo de evolución en el momento del diagnóstico de las enfermedades atópicas tenía una mediana de 60 meses (1-540), mucho mayor que la mediana del periodo sintomático de los episodios de **AI** (24 meses -0,03-300), por lo que la enfermedad atópica y los episodios de **AI** no parece seguir un curso paralelo.

Sin embargo el porcentaje de pacientes sensibilizados a neumoaérgenos habituales de nuestra área, entre los pacientes con AI, fue mucho mayor, llegando al 60,5%. El 83,7% de estos 49 pacientes estuvieron sensibilizados a polen. En las series americanas comentadas, no se informa sobre el porcentaje de sensibilizaciones por neumoaérgenos. En nuestra serie los pacientes con AI presentaron una gravedad moderada o leve, y la enfermedad respiratoria atópica presentó un modelo estacional, como corresponde a una zona como la de Albacete, con un clima continental y un gran predominio de sensibilización a pólenes.

Destaca en nuestro estudio una gran prevalencia de alergia alimentaria, que llega al 19,8%. El 93,7% (15 de 16) de estos pacientes tuvieron alergia a productos del reino vegetal. El número de alimentos a los que reaccionaron los 16 pacientes varió entre 0 a 5 alimentos. La gran mayoría (87,5%-14 de 16-) tuvieron un síndrome oral, mientras que 3 tuvieron **anafilaxia** y 1 tuvo urticaria. Esta información no aparece en las series americanas, salvo que en el caso de las 2 últimas series de la NU, informan de 6 y 17 casos (el 2,6% y el 5% de la serie total) que tuvieron **anafilaxia** alimentaria y que entre el 28,4 y el 58% de los pacientes tuvieron pruebas cutáneas positivas a alimentos. En nuestro colectivo el 48% de 75 pacientes tuvieron pruebas cutáneas positivas a alimentos.

Comentaremos más detenidamente estos datos. En primer lugar, tanto en nuestra serie de pacientes con AI, como en las otras series comentadas existe una gran prevalencia de enfermedades atópicas, que oscila alrededor del 50%. Este dato es superado por la prevalencia de pruebas cutáneas positivas a neumoaérgenos, que entre nuestros pacientes con AI fue del 60,5%. Esta prevalencia de enfermedades atópicas en los enfermos con AI es mayor que en la población general. Así en un estudio escandinavo la prevalencia de enfermedades atópicas en adolescentes es del 20 al 25%, y como es sabido la prevalencia de las enfermedades alérgicas declina durante la edad adulta⁴⁵, que es la edad habitual de los pacientes de las series de AI. También la prevalencia de pruebas cutáneas positivas en los pacientes con AI es mucho mayor que la encontrada en la población general, que parece oscilar entre el 30 al 35%⁴⁵. Ciñéndonos a nuestro medio, la prevalencia de atopía en nuestra serie de AI es mucho mayor que el 9,4% de prevalencia de enfermedades atópicas respiratorias de la ciudad de Albacete, dato obtenido del Estudio Europeo del Asma en la ciudad de Albacete^{43, 309}. También es mucho mayor la prevalencia de pruebas cutáneas a neumoaérgenos entre los pacientes con AI que la obtenida en el mismo estudio que fue del 16,5%. Este estudio epidemiológico

sobre el asma fue realizado en un medio urbano, y entre individuos entre 18 a 45 años, por lo que hay que tener cuidado a la hora de establecer comparaciones dado el origen urbano y rural de nuestros pacientes, y el amplio abanico de edad de los pacientes de nuestra serie de AI. Sin embargo las diferencias son tan notorias y relevantes, que creemos que ilustra la prevalencia incrementada de atopia entre los pacientes con AI. Es más, probablemente estas diferencias hubiesen sido más grandes si el Estudio Europeo hubiese incluido pacientes de áreas rurales, dado el incremento de la prevalencia, publicada por varios autores, de la rinitis alérgica ²⁹⁸ y del asma ⁸⁷ en las áreas urbanas comparadas con las rurales.

Por otra parte en nuestra serie hemos encontrado una gran prevalencia de alergia alimentaria (el 19,8%), dato no comentado por los otros autores, aunque en estos últimos también comentan un gran porcentaje de pruebas cutáneas a alimentos, que oscila entre el 28,4% al 58% ^{231, 354}, frente al 48% obtenido por nosotros. El diagnóstico se realizó en los 16 casos con una historia clínica compatible y pruebas cutáneas positivas. Parece que la prevalencia de la alergia alimentaria/intolerancia alimentaria en la población general oscila entre el 1,4 a. 2,4% ^{145, 361}, mientras que la prevalencia de alergia alimentaria para la región centro del estudio de *Alergologica* ¹⁹³, realizado entre pacientes que acuden a la consulta de Alergia de varios centros hospitalarios, fue del 4,3%, con una edad media de 26 ± 19 años. El estudio general de *Alergologica* ⁶ para toda España fue del 3,6%, con una edad media de $24,8 \pm 17,8$ años, similar a la edad media de 29 años de nuestra serie de AI. Por otra parte *Metcalf* ²⁰⁶ estima que el 10% de la población atópica tiene reacciones adversas con alimentos o materiales incluidos en los mismos. Es decir la prevalencia de alergia alimentaria es mucho mayor entre nuestros pacientes con AI, que la prevalencia estimada en la población general y en pacientes atópicos, o entre pacientes que acuden a una consulta de Alergia. Sin embargo a la hora de establecer comparaciones hay que considerar los métodos utilizados para llegar al diagnóstico de alergia alimentaria. De forma mayoritaria se propugna que para el establecimiento del diagnóstico de alergia alimentaria es necesario realizar estudios provocaciones doble ciego controladas con placebo (PDCCP). Este método disminuye ostensiblemente la prevalencia de alergia alimentaria frente a otros métodos ^{145, 271, 272, 273, 361}. Así de los estudios comentados, los realizados en la población general han sido realizados con PDCCP, aunque con una escasa representatividad de pacientes con alergia alimentaria tipo I en algún estudio ¹⁴⁵, mientras que el estudio de *Alergologica* (6) el método predominante de diagnóstico fue el de las pruebas cutáneas. Por otra parte las prevalencias de alergia alimentaria tienen que variar necesariamente

dependiendo del origen de las poblaciones estudiadas. Por estas razones la prevalencia de alergia alimentaria entre los pacientes con **AI** tiene que ser comparada con la prevalencia del estudio *Alergológica*^{6, 193}, el cual tiene un similar tipo de pacientes seleccionados (los de la consulta de Alergia) y un similar método de diagnóstico (en el estudio de *Alergológica* las pruebas cutáneas e historia fueron utilizadas en el diagnóstico de Alergia Alimentaria en el 80% de los casos, mientras que la provocación fue utilizada en el 20% de los casos). Es decir podría considerarse que en nuestra serie de **AI** la alergia alimentaria estuviese sobreestimada, pero aunque así fuese nuestras prevalencias rebasan ampliamente las prevalencias dadas en estudios de poblaciones de similares características y que han utilizado métodos diagnósticos similares.

Por otra parte el 87,5% de los pacientes con **AI** con alergia alimentaria tuvieron síndrome oral, un síndrome en el que la historia clínica compatible y pruebas cutáneas positivas a los alimentos, sobre todo frescos, responsables son fidedignos y suficientes para el diagnóstico^{233, 275}. Asimismo de los 3 pacientes que no tuvieron síndrome oral 2 tuvieron **anafilaxia**, circunstancia en los que no se recomienda realizar provocaciones y uno tuvo urticaria. Añadido a estos datos hay que hacer constar que utilizando la misma metodología con la población control de pacientes atópicos de esta tesis, la prevalencia de alergia alimentaria en esta muestra fue del 10,5% que se acerca dramáticamente a la prevalencia de alergia alimentaria dada por *Metcalf*²⁰⁶ entre la población atópica y que es menor que la obtenida entre nuestros pacientes con **AI**. Todo ello hace que creamos que la presencia incrementada de alergia alimentaria detectada entre nuestros pacientes con **AI** sea un hecho real y que no esté sesgada por los métodos diagnósticos utilizados.

Por último en 31 pacientes se realizaron pruebas cutáneas a látex, siendo positivo en 3 (el 9,7%). Ninguno de estos pacientes tuvieron historia de **anafilaxia** u otros cuadros clínicos con látex. Ninguno de los pacientes referían historias de reacciones alérgicas con objetos de látex, y ninguno pertenecía a alguno de los factores de riesgo reconocidos de hipersensibilidad al látex^{155, 235}. La prevalencia de hipersensibilidad al látex, por prueba cutánea, entre nuestra población de pacientes con **AI**, se acerca a la prevalencia dada por algunos autores para personal sanitario de quirófano (entre el 5,6% al 10,7%). Sin embargo es mucho mayor que la prevalencia publicada para otro grupo de pacientes, como los que acuden a una consulta de Dermatología por enfermedades atópicas, que es del 0,85% o de pacientes atópicos que acuden a la misma consulta, que es del 1,3%³²⁹. Sin embargo estos estudios son

difícilmente comparables por utilizar extractos de látex diferentes orígenes (guantes, látex crudo...), diferentes orígenes de la población estudiada. Por otra parte nuestro grupo de pacientes a los que se les probó el látex es muy pequeño como para sacar consecuencias útiles. Se ha descrito como en la población general existe un porcentaje de sensibilizaciones a látex sin relevancia clínica.. Por eso algunos autores para exigir el diagnóstico de reacción adversa al látex por hipersensibilidad tipo I exigen correlación entre la clínica y la prueba cutánea positiva. Por tanto, hasta recabar un mayor número de pacientes, es más fiable la interpretación clínica de los resultados de las pruebas cutáneas al látex, ya avanzada al principio del párrafo, que cualquier interpretación estadística de los datos de hipersensibilidad al látex obtenidos de nuestra serie de AI.

Resumiendo los pacientes con AI presenta una gran prevalencia de enfermedades atópicas, y pruebas cutáneas positivas a neumoaérgenos habituales con respecto a la población general de nuestro medio. Asimismo también los pacientes con AI presentan una gran prevalencia de alergia alimentaria con respecto a poblaciones procedentes del mismo medio que los pacientes con AI y en los que el diagnóstico de alergia alimentaria fue realizada con criterios semejantes.

VI.3.7. PRESENCIA DE URTICARIA O ANGIOEDEMA IDIOPÁTICOS

En la presente serie el 58% de los casos (47 pacientes) presentaron urticaria o angioedema idiopáticos. En el 47,3% (38 casos) de los 81 pacientes con AI, la urticaria precedió a la aparición de los episodios de **anafilaxia**. Este porcentaje se acerca al 38% de cuadros de urticaria precediendo a la aparición de AI entre los pacientes de Wong³⁵⁴. No obstante el mismo grupo de la NU en 2 series posteriores rebaja la cifra de urticaria precediendo a la AI al 20% o el 23%

74, 231

Esta proporción de pacientes con AI y urticaria, en nuestro colectivo, es mucho más elevado que las cifras de prevalencia de urticaria en la población general y en poblaciones seleccionadas que acuden a consultas de Dermatología o Alergia. También es superior a la cifra de prevalencia acumulada en la población general y los pacientes con urticaria de la encuesta de *Alergológica* de la región centro¹⁹³ y del estudio general de *Alergológica*⁶ de todo el país. Los estudios más recientes y las estimaciones hechas sobre otros estudios tienden a dar una prevalencia de urticaria entre la población general del 1 al 5%²⁷⁸ y una prevalencia acumulada del 15 al 25%⁵⁵. Por otra parte en poblaciones seleccionadas como las que acuden a consultas de Dermatología o

Alergia las cifras de prevalencia varían entre el 1,4 al 16% ²⁷⁸. En el trabajo de *Alergológica* llevado a cabo por la SEAIC, en la región centro ¹⁹³ la prevalencia entre los pacientes que acudían por primera vez a la consulta fue del 4,7% para la urticaria idiopática, mientras que en todo el país fue del 9,7%.

La mayoría de estos 47 pacientes tuvieron urticaria y angioedema al mismo tiempo (31 pacientes, el 66%). Se ha descrito que los niños y adolescentes tienen más frecuentemente episodios de urticaria aguda, mientras que entre la tercera y sexta década los pacientes tienen más frecuentemente urticaria crónica. Nuestra población de pacientes con AI y urticaria idiopática, está formada fundamentalmente de pacientes con urticaria aguda (61,7%) y en la edad media de la vida. Esto indicaría a pensar que la urticaria podría tener diferente patogenia en los pacientes con urticaria idiopática sin AI y los pacientes con urticaria idiopática y AI .

En el 82,1% (32 de 39) de los pacientes las lesiones de la urticaria duraban menos de 24 horas, con una mediana de 1 día (recorrido 0 a 5). Cuando los pacientes llegaron a la consulta la media de tiempo de evolución de la urticaria fue de alrededor de 5 años y medio, y en 4 pacientes esta solo se presentó una sola vez. Si añadimos el tiempo en que las lesiones persistieron durante su seguimiento la duración fue aproximadamente de 7 años y medio. Entre el 2º año y el 5º año de evolución de la urticaria, esta persistía aproximadamente entre el 70 y el 75 %. Este porcentaje se mantuvo en cifras similares durante el 3er, 4º y el 5º año (72,2%, 71,9% y 69,2% respectivamente). En el grupo de 23 pacientes en los que las lesiones habían comenzado hacia entre 5 a 10 años, el 43,5% seguían manteniendo lesiones de urticaria. Por otra parte la mayoría de estos 47 pacientes con urticaria tuvieron urticaria y angioedema al mismo tiempo (el 66%). Esta persistencia de las manifestaciones de urticaria puede deberse al hecho de que en el 66% de estos pacientes con urticaria, se asociaban urticaria y angioedema, asociación que se ha descrito como factor indicador de la persistencia de la enfermedad urticarial, y de mayor duración de la enfermedad (persistencia de las lesiones recurrentes más allá de 5 años) ⁵⁵. Por otra parte la presencia de angioedema en pacientes con urticaria en otras series es bastante similar a la nuestra. Así otro autor encuentra que el 66,7% de los pacientes con urticaria tienen también angioedema ²⁷⁸.

La media de las fracciones C3 y C4 fueron de $83,29 \pm 15,16$ y $37,83 \pm 12,66$ mgr/dl , estuvieron en el rango de la normalidad, lo cual va en contra de que la activación del complemento explique la patogenia de la enfermedad. Tan sólo 2

pacientes (el 2,6%) tuvieron el C4 bajo, pero con el C1 Inhibidor esterasa normal, tanto antigénicamente como funcionalmente. En 23 pacientes se determinó los ANA siendo negativos en 19 (83,6%) o en una dilución positiva (1/40) no significativa en el restante (4 pacientes o 17,4%).

A 26 de 42 pacientes (61,9%) no se les indicó tratamiento continuo. Trece (31%) recibieron tratamiento con anti-H1, bien solos o en diferentes combinaciones. 1 (2,4%) recibió doxepina y 2 (4,8%) necesitaron tratamiento esteroideo continuo. La duración del tratamiento continuo fue de $5,51 \pm 4,73$ meses. Lógicamente la no necesidad de tratamiento continuo para la urticaria de estos pacientes se deba a la alta prevalencia de urticaria aguda entre los mismos.

Resumiendo en nuestra serie la presencia de urticaria y angioedema fue algo mayor que la presentada por las series de la NU (47,3% frente al 38%). Este porcentaje es mayor que la prevalencia y la prevalencia acumulada para urticaria descrita en la población general y en poblaciones seleccionadas. Al 5º año de evolución las lesiones de urticaria persistían alrededor de un 75%, lo cual puede estar en consonancia con la presencia del 67% de pacientes que tienen angioedema y urticaria a la vez, hecho descrito como factor de persistencia de la enfermedad urticarial. Así mismo destacar la mayor presencia de urticaria aguda, frente a la crónica (61,7%), lo cual está en disonancia con lo descrito para pacientes de edad media de la vida en los cuales lo más habitual es la presencia de urticaria crónica idiopática. Todo ello hace pensar que la urticaria idiopática es un factor importante en la patogenia de la AI, y que quizás su patogenia sea diferente a la de la urticaria crónica la cual aparece predominantemente en la edad media de la vida, basada quizás en diferentes mecanismos de liberación de mediadores por parte de mastocitos y basófilos.

VI.3.8. HIPERSENSIBILIDAD A LA PENICILINA

Se ha implicado a los residuos de penicilina presentes en la leche, como causa de urticaria recurrente en pacientes con hipersensibilidad a la penicilina. A favor de dicha hipótesis, se encuentra la mejoría de la urticaria en dichos pacientes tras la retirada de productos lácteos³², y casos excepcionales de pacientes con una hipersensibilidad exquisita a la penicilina³⁵². Por otra parte se ha descrito un caso de un paciente ganadero con estas características etiquetado como AI, que tenía episodios recurrentes de anafilaxia desde hacía 30 años al tomar leche, y al ayudar a un veterinario que llevaba penicilina en su bolso de trabajo¹¹.

Con el propósito de despistar una hipersensibilidad a la penicilina no sospechada, en 69 pacientes con AI se realizaron pruebas cutáneas en prick e I.D. para determinantes mayores y menores de la penicilina. Cuatro (el 4,9%) tuvieron las pruebas cutáneas positivas. Solo 1 de estos pacientes recordaba una reacción adversa con la penicilina. Esta prevalencia del 4,9% está dentro del rango de pruebas cutáneas positivas a penicilina en pacientes sin historia de reacciones adversas con la penicilina, el cual oscila entre el 3 al 7% ⁷¹. También es muy similar al 4% de pacientes con hipersensibilidad a la penicilina, por prueba cutánea, obtenida entre 25 pacientes que acudieron a nuestra consulta, que no referían historia de reacción adversa con la penicilina y que fueron utilizados como controles.

También en su serie inicial de AI, que incluyó 18 pacientes, *Lieberman* ¹⁷⁵ no encontró ningún paciente en que las pruebas cutáneas a determinantes mayores y menores de la penicilina fuesen positivas. En consecuencia dada la excepcionalidad de estos pacientes con hipersensibilidad extrema a la penicilina, y que la prevalencia de hipersensibilidad a la penicilina en pacientes con AI es similar a la descrita en series de pacientes sin historia de reacciones adversas a la penicilina, también deben resultar excepcionales los casos de AI recurrente producidos por una hipersensibilidad no sospechada a la penicilina. Por si esto no fuese suficiente, existen razones inmunológicas que hacen muy difícil en pacientes con alergia a la penicilina, la aparición de episodios de hipersensibilidad tipo I a la misma, por la toma de leche que contengan residuos de penicilina: así la baja dosis de penicilina ingerida en la leche (2,5 μ gr/250 ml de leche) comparado con la usada con fines terapéutico (1 o 2 gr/día); la administración oral menos inmunogénica que otras vías; y finalmente que los complejos hapteno-proteínas formados in vivo, al ingerir la leche, difícilmente son inmunogénicos dada su pequeña cantidad, su baja densidad epitópica y la sustitución extremadamente baja de las proteínas autólogas por los grupos penicililoil ⁷². Todo ello hace difícil e infrecuente las reacciones de hipersensibilidad a la penicilina contenida en la leche u otros productos ²³², salvo para aquellos excepcionales pacientes con extraordinaria hipersensibilidad a la penicilina ³⁵².

Por último *Blanca* ²⁹ ha presentado 7 casos de reacciones anafilácticas a diferentes β -lactámicos, con hipersensibilidad demostrada, a los que se siguió durante varios años, objetivándose una pérdida de hipersensibilidad tanto en prueba cutánea como "in vitro". Estos pacientes sufrieron a los varios años de la primera reacción y ya con la hipersensibilidad pérdida a β -lactámicos, sendos

episodios de **anafilaxia** de origen no claro, debidos al contacto inadvertido con los mismos (relaciones sexuales con una pareja que había tomado amoxicilina, beber en vasos con restos de amoxicilina, amoxicilina en la guantera del coche...). El estudio realizado tras estos episodios de **anafilaxia** demostró una reaparición de la hipersensibilidad en prueba cutánea e "*in vitro*" a los β -lactámicos. Una hipótesis para explicar los episodios de **AI**, en nuestra serie, podría ser que nuestros pacientes fuesen antiguamente alérgicos a los β -lactámicos, con pérdida de la hipersensibilidad a los mismos y reaparición de la hipersensibilidad y de las reacciones anafilácticas tras contactos inadvertidos con β -lactámicos, algo similar a lo descrito entre los enfermos de *Blanca* ²⁹. Sin embargo en nuestros pacientes no había historia previa de reacciones alérgicas a los β -lactámicos, como la había entre los pacientes de *Blanca* ²⁹. Solo 4 casos de 69 tuvieron pruebas cutáneas a los determinantes de la penicilina y ninguno a la amoxicilina, no pudiendo achacarse dicha negatividad al tiempo transcurrido entre el último episodio de **AI** y la realización de las pruebas cutáneas, ya que el 68,1% y el 72,9% de las pruebas se realizaron antes de los 6 y 12 meses respectivamente del último episodio de **AI**, intervalos de tiempo en los que todavía se conserva la hipersensibilidad a los β -lactámicos. Así se ha publicado que las pruebas cutáneas permanecen positivas en el 73% de los casos dentro del 1º año de la exposición.

VI.3.9. NIVELES DE HISTAMINA

Se realizaron 24 determinaciones de histamina en orina de 24 horas, a fin de establecer si en la **AI** existe un aumento de la histamina, en suero o en orina, como en la mastocitosis ²⁰⁸, reflejando una liberación subclínica de histamina ⁹⁶. Todas las determinaciones fueron realizadas fuera de los episodios de **anafilaxia**. Solo un paciente tuvo un valor aumentado con respecto a los niveles de referencia, exactamente de 270 μ grs/24 horas. Sin embargo este paciente nunca tuvo signos o síntomas sugerentes de mastocitosis, a lo largo de su evolución o seguimiento.

Friedman ⁹⁶ encontró que los valores de la histamina plasmática, en pacientes con episodios de **anafilaxia** de origen inexplicado, son muy similares a los controles sanos y mucho menores que la de los pacientes con mastocitosis. No obstante existen pacientes aislados con **AI** (en su serie 1 de 27, el 3,8%) o pacientes sanos (4 de 76, el 5,2%) que pueden tener valores de histamina por encima de los valores de referencia y también pacientes con mastocitosis que pueden tener valores de histamina por debajo de los niveles considerados como

normales (39%). La repetición de las determinaciones hace que el porcentaje de histamina por debajo de lo normal caiga al 9% en pacientes con mastocitosis y que suba el porcentaje de valores altos en pacientes con **AI** (20%). Es decir desde un punto de vista estadístico la determinación de histamina separan claramente los pacientes con mastocitosis de los pacientes con **AI**. Los datos de *Friedman*⁹⁶ indican que una elevación persistente, en varias determinaciones de la histamina es sugerente de mastocitosis, pero que existen casos ocasionales de pacientes con **AI** que tienen elevaciones de la histamina, que no tienen relación con la patogenia de la enfermedad.

VI.3.10. RESUMEN DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO DE **AI**

La prevalencia de **AI** en nuestra población de **anafilaxia** es del 23,9%. Entre los pacientes con **AI** se encuentran amplias oscilaciones en el número de episodios que sufren cada paciente, así como en la duración de la enfermedad. Existe un predominio de mujeres entre los pacientes con **AI**. La gran mayoría de los pacientes entran en remisión, con persistencia de la misma. Los episodios de **anafilaxia** generalmente suelen ser leves o moderados

Los pacientes con **AI**, de nuestra serie, mostraron una gran prevalencia de enfermedades atópicas, de alergia alimentaria, de episodios de **anafilaxia** de causa identificada; así como una gran presencia de urticaria idiopática, sobre todo aguda. Las prevalencias de estas enfermedades o síndromes generalmente fueron mayores en nuestra serie de **AI** que las informadas para las mismas enfermedades en estudios realizados en la población general, así como en la población general de la ciudad de Albacete, o en estudios realizados en pacientes procedentes de consultas de Alergia o Dermatología. Dadas las altas prevalencias de atopia y urticaria entre los pacientes con **AI**, ya comunicadas en otros estudios de la literatura, uno de los objetivos planteados en esta tesis fue encontrar diferencias entre **AI** y pacientes con atopia y urticaria sin **AI**. De esta manera se podría encontrar pistas sobre algunos de los mecanismos que intervienen en el desencadenamiento de los episodios de **AI**.

Sin embargo, desde los primeros momentos en que comenzamos a estudiar pacientes con **AI**, vimos como observación clínica, que los 2 subtipos de **AI** descritos, es decir **AI-A** y **AI-G** no se comportaban de manera similar, y parecían tener diferentes características clínicas; es decir los pacientes con **AI** parecían ser heterogéneos. Esta observación clínica se confirmó con el estudio realizado. Por esa razón expondremos primero las diferencias encontradas entre

AI-G y AI-A, antes de estudiar las diferencias entre pacientes con **AI** por un lado y pacientes atópicos y con urticaria por otro lado.

VI.4. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON AI-A Y AI-G

En nuestra serie encontramos grandes diferencias entre los pacientes con **AI-A** y **AI-G**. Estas diferencias afectaron a varias variables relacionadas con la frecuencia de los episodios, así como a una diferente distribución, entre los pacientes de ambos tipos de **AI**, de enfermedades atópicas y urticaria. Así los pacientes con **AI-G** tuvieron más episodios de **AI** en el momento de mayor actividad de la enfermedad, así como mayor número de asistencias a urgencias, que los pacientes con **AI-A**. Por otra parte los pacientes con **AI-G** tuvieron también un mayor número de indicaciones actuales o pasadas de uso de esteroides continuos, aunque esta diferencia es redundante de la mayor actividad de la enfermedad entre los pacientes con **AI-G**, dado que la indicación de esteroides dependía del número de episodios de **AI**.

Asimismo en los pacientes con **AI-G** aparecieron con mayor frecuencia antecedentes familiares de enfermedades atópicas, presencia de enfermedades atópicas, así como un mayor número de pruebas cutáneas positivas a neumoaérgenos habituales. Por otra parte en los pacientes con **AI-G** la IgE total fue también superior que en los pacientes con **AI-A**, así como el número de basófilos en sangre periférica. Aunque el número de pacientes con pruebas cutáneas positivas a alérgenos alimentarios fue significativamente más elevado en los pacientes con **AI-G**, el porcentaje de pacientes con alergia alimentaria no fue estadísticamente diferente ($p=0,15$).

Cuando se analizó la diferente distribución de la urticaria, los pacientes con **AI-A** presentaron urticaria mucho más frecuentemente que los pacientes con **AI-G** (80,8% frente a 47,3%), siendo las diferencias significativas ($p=0,004$). No se encontraron otras diferencias en aspectos clínicos de la enfermedad urticarial relacionados con la duración de la enfermedad, la duración de las lesiones, mediciones de las fracciones C3 y C4 del complemento, y los medicamentos utilizados para el control de la urticaria.

El aumento de basófilos en sangre periférica de pacientes con **AI-G** puede interpretarse como un marcador de atopia. Se ha visto como los basófilos y sus progenitores aumenta en la enfermedad atópica⁷⁰, en el asma bronquial, y en

sus exacerbaciones ¹⁰¹, así como en la respuesta bronquial tardía positiva de la provocación bronquial con alérgeno ¹⁰². También en algunos estudios la cifra de basófilos en sangre periférica se correlaciona con los eosinófilos (marcador inflamatorio reconocido del asma bronquial atópico y no atópico ³⁴⁰) y con el incremento en la hiperreactividad bronquial ³¹⁰. Por otra parte *Grattan* ¹¹⁶ encontró como los pacientes con urticaria crónica tenían menor número de basófilos teñibles en sangre periférica que controles normales, y que este pequeño número de basófilos reflejaba el contenido de histamina celular de los basófilos, es decir la ausencia de basófilos repletos de histamina y por tanto la presencia de basófilos activados o que han liberado su contenido. Este estudio confirma otro previo de *Rorsman* ²⁶³. Por tanto la disminución de los mismos en **AI-A** puede interpretarse como un marcador de urticaria. Sin embargo en la serie total de **AI** el número de eosinófilos y basófilos se correlacionan entre sí, por lo que pensamos que en este caso el aumento de basófilos está marcando la sobrerrepresentación de atopia entre los pacientes con **AI-G**.

Es decir los pacientes con **AI-G** parecen estar estrechamente relacionados con la presencia de atopia, mientras que la **AI-A** lo hace con la presencia de urticaria. Esta interpretación parece confirmada, cuando se realizó un análisis multivariante, mediante la técnica de regresión logística. Así, el modelo que mejor predijo la asignación de un paciente con **AI**, al grupo de **AI-G** o **AI-A**, tuvo como variables independientes la IgE total y la presencia de urticaria. Por cada unidad de IgE total la odds ratio de tener **AI-G** fue de 1,006, mientras que la urticaria fue un factor protector para la **AI-G** con una odds ratio de 0,159. Tanto la alergia alimentaria, como la presencia de enfermedades atópicas, y el número de episodios de **AI** no mejoraron el modelo, o no fueron variables significativas al introducirlas en la ecuación de regresión logística.

La IgE total se ha usado como un marcador de atopia ¹²⁵. No obstante los aumentos de IgE total se han relacionado con otras variables, como la edad o el sexo. Así la IgE total es mayor entre varones adultos que entre mujeres adultas, y varía con la edad, alcanzando su punto más alto entre las edades de 10 a 15 años, para luego declinar durante la vida adulta de los individuos ⁴⁵. Sin embargo, tanto la edad como el sexo, no ofrecieron diferencias significativas en ambos grupos de **AI**. También el tabaco aumenta los niveles de IgE total ¹⁴⁴. Aunque esta variable no fue contemplada en nuestro estudio, parece que tiene poco efecto cuando se controla la edad y el género, suele ser una variable independiente de la atopia cuando influye sobre la IgE ^{44, 143, 229} y explica menos

del 1% de variabilidad de la IgE total en estudios grandes hechos sobre la población general ¹⁴³.

Aunque no existe un punto de corte, que separe con suficiente sensibilidad y especificidad los valores de IgE total de pacientes atópicos y no atópicos en la práctica clínica ¹⁶⁴, en muchos estudios se ha comprobado que las concentraciones de IgE total tienden a ser más grandes en individuos alérgicos, que en los no alérgicos ^{164, 234}. Así en un estudio prospectivo en una clínica alérgica de adultos el 62% de los pacientes con rinitis alérgica y el 76% de los pacientes con asma alérgico la IgE total estaba elevada, frente al 21% y el 10% de los pacientes con asma y rinitis no alérgicas respectivamente ²³⁴. En un estudio finés la IgE se vio como un buen marcador de atopia ¹²⁵. En varios estudios epidemiológicos realizados en los últimos años, aquellos pacientes con IgE total más grandes tienen mayor porcentaje de sensibilizaciones a neumoaérgenos habituales ²²⁹, o los pacientes con reactividad cutánea a los neumoaérgenos tienen valores mayores de la IgE total ²⁹⁶, independientemente de si los sujetos fumaban o no fumaban. Por otra parte en un estudio epidemiológico realizado entre blancos anglosajones de Arizona, *Burrows* ⁴⁷ encontró que la IgE total, standardizada para la edad y el sexo, se relacionaba con el asma bronquial, más estrechamente que con la presencia de pruebas cutáneas positivas a neumoaérgenos de su área; mientras que la rinitis se relacionaba mas intensamente con las pruebas cutáneas positivas que con la IgE total. Esta misma relación se mantuvo en los pacientes con asma sin pruebas cutáneas positivas a los neumoaérgenos de su área. Es decir la IgE total elevada no solo puede ser un marcador de la atopia ¹²⁵, sino que puede verse como un factor de riesgo individual e independiente para enfermedades, como el asma, donde existe cierta heterogeneidad y en donde se descubre pacientes sensibilizados y no sensibilizados a neumoaérgenos habituales.

Generalmente los estudios epidemiológicos realizados sobre **anafilaxia**, muestran que en algunas causas de las misma, la atopia es un factor de riesgo (látex, ejercicio...) ³⁵⁰. Sin embargo los niveles basales de IgE total no han sido estudiados como factores de riesgo.

La forma en que la IgE total y la atopia juegan un papel determinante en la aparición de episodios de **AI** de carácter generalizado (**AI-G**) no se puede establecer a través de este trabajo. Podría estar en relación con algunas de los hallazgos más significativos encontrados entre los pacientes con **AI-G**, como la prevalencia incrementada de alergia alimentaria (23,6%), la presencia de

anafilaxia por ejercicio y de causa identificada (18,2%), enfermedades en las que se han descrito una alta prevalencia de atopia ^{136, 350}. En estas enfermedades se ha descrito un aumento de la *releasability* de basófilos en el caso de la alergia alimentaria ²⁷³ y de la *releasability* de los mastocitos cutáneos tras el ejercicio y la toma del alimento específico que desencadena los episodios, en el caso de la **anafilaxia** por ejercicio ^{162, 180}. Por otra parte *Cassolano* ⁵¹ encontró que los basófilos de los pacientes con asma y rinitis alérgica tenían mayor reactividad a la anti-IgE que controles sanos, y a su vez la reactividad de los basófilos de los pacientes con asma era mayor entre los pacientes asmáticos que los del grupo con rinitis. Podría ser que la IgE total, la presencia de asma y atopia y la *releasability* de mastocitos y basófilos estén relacionados y que esta última pueda explicar los episodios de **AI**.

A pesar de que la prevalencia de atopia entre los pacientes con **AI** de las series del grupo de Chicago es similar (43 al 48%) (74, 231) a la nuestra (48%); este grupo no encuentra diferencias en la prevalencia de atopia entre los pacientes con **AI-A** y **AI-G**. Así *Orfan* ²³¹ en una serie de 225 pacientes con **AI** encuentra que el 45,6% de pacientes con **AI-G** y el 40,5% de pacientes con **AI-A** son atópicos, usando la misma definición que la utilizada en este trabajo, frente a nuestros porcentajes de 60% y 23,1% para **AI-G** y **AI-A**, respectivamente. La diferencia no es achacable a diferentes definiciones, ya que las utilizadas en este trabajo, tanto las que definen **AI**, como sus subtipos, como las que definen la afectación de los diferentes órganos o sistemas son muy similares. Podría ser que la forma de manifestarse los episodios de **AI** variase según diferencias derivadas del área geográfica de cada centro. Es sabido como la prevalencia de atopia puede variar de un lugar a otro. Así en el Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea la prevalencia de atopia, determinada por la presencia de un valor positivo de IgE específica, varió entre el 16% de Albacete al 45% de Christchurch en Nueva Zelanda ⁴⁴. También podría resultar que un diferente perfil de sensibilización a neumoalérgenos determinase una diferente manifestación de **AI**. En nuestra área la sensibilización predominante es por pólenes, que afecta al 86,6% de la población atópica que acude a nuestra consulta. No disponemos del tipo de sensibilización de las series del grupo de Chicago. Si un diferente perfil de sensibilización afecta a la patogenia de la **AI** debería comprobarse con estudios multicéntricos. Sin embargo las diferencias se encuentran fundamentalmente en la prevalencia de atopia entre los pacientes con **AI-A**. Podría ser que las diferentes prevalencia de atopia de **AI-A** en nuestra serie y en las del grupo de *Patterson* estén reflejando las diferentes prevalencias de atopia en la población general de la que procede ambas series. Sin embargo en nuestros pacientes

con **AI-A** la prevalencia de enfermedades atópicas es mayor que la de la población general de Albacete (23,07% frente a 9,43%), y mucho mayor la prevalencia de pruebas cutáneas positivas a neumoalérgenos habituales del área de Albacete (46,15% frente a 16,5%), aunque no puede descartarse un sesgo de selección, debido a que nuestros pacientes provienen de una consulta de Alergia, donde lógicamente se deben encontrar sobrerrepresentado los pacientes atópicos. Por otra parte, la prevalencia de enfermedades atópicas en **AI-A** en la serie de la **NU** es del 40,5% similar a la de todos los pacientes con **AI**, que es mayor que la de la población general de procedencia, aunque no dan cifras explícitas de prevalencia de atopia de la población general de su área (346). Así pues no podemos explicar claramente las diferencias de prevalencia de enfermedades atópicas entre los pacientes con **AI-A** procedentes de nuestra serie y las de la **NU**.

Por otra parte el análisis de regresión logística, volvió a confirmar una relación estrecha entre **AI-A** y tener urticaria, ya adelantado por el análisis univariante. Probablemente **AI-A** y urticaria puedan ser una misma enfermedad, con diferentes afectaciones de órganos y diferente severidad.

Como resumen podemos decir que en nuestra serie hemos encontrado que los pacientes con **AI-G** parecen estar estrechamente relacionados con la presencia de atopia, mientras que los pacientes con **AI-A** están relacionados con la presencia de urticaria. Sin embargo esta diferencia no se reproduce entre los pacientes de las diferentes series de la Northwersten University, por razones que desconocemos.

VI.5. ANAFILAXIA IDIOPÁTICA Y ATOPIA

Uno de los objetivos de este estudio fue establecer que factores clínicos hacen que pacientes atópicos desarrollen episodios de **AI**, dada la gran prevalencia comunicada en series de **AI**^{74, 354} y reproducida en nuestra serie, de enfermedades atópicas y de pruebas cutáneas positivas a neumoalérgenos. Las diferencias entre pacientes atópicos con **AI** (**AI-atopia**) y pacientes atópicos sin **AI** (atópicos) se centraron en tres variables de las analizadas: la presencia de anafilaxia de causa identificada, la presencia de alergia alimentaria y la existencia de urticaria idiopática, sucesos que se relacionaron más con los pacientes con **AI-atopia**. Es decir los pacientes con **AI-atopia** presentaron mayor prevalencia de anafilaxia de causa identificada, de anafilaxia por ejercicio, y

mayor número de episodios de **anafilaxia** de causa identificada, que los pacientes **atópicos**. También los pacientes con **AI-atopia** presentaron mayor prevalencia de alergia alimentaria y mayor número alimentos con reacciones de hipersensibilidad tipo I, que los pacientes **atópicos**. Por fin los pacientes con **AI-atopia** tuvieron mayor prevalencia de urticaria que la presentada por los pacientes con **atopia**. De forma adicional los pacientes con **AI-atopia** presentaron mayor número de basófilos que los pacientes **atópicos**. Las variables relacionadas con los episodios de **anafilaxia** por ejercicio, junto con las relacionadas con alergia alimentaria y con la urticaria, en la regresión logística, se comportaron de forma independiente. La variable relacionada con el número de basófilos fue descartada por el modelo. Sin embargo dicho modelo solo pudo predecir el 30,73% de los pacientes casos **AI-atopia**, probablemente debido al pequeño número de casos con los que se realizó el análisis. Comentaremos cada una de las 3 variables.

Un 39,4% (13 de 33) de los pacientes con **AI-atopia** presentaron alergia alimentaria, sobre todo alimentos relacionados con el reino vegetal (92,3%) y en la mayoría de los casos en forma de síndrome oral (69,2%). Sampson²⁷³ ha demostrado un incremento de la producción espontánea de factores liberadores de histamina (HRF), un incremento de la liberación espontánea de histamina de los basófilos *in vitro*, y un incremento de la *releasability* de los basófilos, en pacientes con dermatitis atópica e hipersensibilidad alimentaria que siguen ingiriendo el alimento a los cuales son hipersensibles. Cuando estos mismos pacientes dejan de tomar los alimentos a los cuales son hipersensibles, tanto los HRF, como la liberación espontánea de histamina y la *releasability* de los basófilos, como la intensidad de la dermatitis atópica disminuyeron. Este estudio amplía varios previos de May^{197, 198} que encontraban una liberación incrementada de histamina, solo en los pacientes entre 3 a 16 años con hipersensibilidad inmediata alimentaria, frente a pacientes con hipersensibilidad a neuroalérgenos y controles sanos, aumento que persistía hasta 4 semanas después de dejar de tomar el alimento responsable. Quizás una mayor *hiperreleasability* de mastocitos o basófilos *in vivo* en pacientes con atopia y alergia alimentaria, con liberación espontánea de histamina y otros mediadores, también *in vivo*, sea la razón por la que algunos pacientes tengan episodios de **AI**. Sin embargo May¹⁹⁸ no encuentra que sus pacientes con hipersensibilidad inmediata a alimentos y con una gran *hiperreleasability* de sus basófilos tengan episodios espontáneos sistémicos derivados de la liberación de histamina, ni aumentos basales de histamina. Así mismo Sonin³⁰⁶ no demostró que los basófilos de los pacientes con **AI** liberaran más histamina espontáneamente o

tras estímulo con anti-IgE que los basófilos de los pacientes no atópicos. No obstante sería interesante saber si existen diferencias funcionales entre los basófilos de los pacientes atópicos o no atópicos con AI, o si existieron diferencias en la *releasability* de pacientes con AI-G o AI-A, o si este fenómeno de mayor *hypereleasability* es transitorio. Una diferente *releasability* en cada uno de estos subgrupos, explicaría los hallazgos negativos de *Sorin* ³⁰⁶. Por otra parte es peligroso extrapolar los hallazgos de los pacientes con dermatitis atópica (una enfermedad recurrente y crónica, con sospecha de una fase tardía en su patogenia) a una enfermedad episódica, aguda, no crónica y excepcionalmente con una fase tardía como la **anafilaxia**, en cualquiera de sus causas. También hay que decir que los basófilos son células diferentes de los mastocitos y no son intercambiables los hallazgos entre ellos. También los basófilos han sido implicados en la fase tardía y en la cronificación de la enfermedad alérgica ^{150, 170, 284} y los HRF o las quemoquinas actúan fundamentalmente sobre los basófilos ¹²⁷. Es decir el aumento de la *releasability* de los basófilos estaría relacionado más con un modelo de enfermedad crónica, que con una enfermedad, como la AI, con episodios agudos recurrentes, la cual estaría más relacionada con la liberación de mediadores desde los mastocitos ⁶⁹. Sería necesario un estudio amplio que incluyese a pacientes con AI con características clínicas diferentes (en lo relacionado con la presencia o no de atopia, o alergia alimentaria) y con diferentes subtipos de AI, que estudiase la *releasability* y liberación espontánea no solo de basófilos, sino también de mastocitos, antes y después de la retirada de los alimentos a los cuales los pacientes con AI son hipersensibles.

También podía explicar las diferencias de alergia alimentaria entre estas 2 poblaciones, el que algunos casos de AI, tanto los que tienen alergia alimentaria diagnosticados, como los que no, fuesen en realidad cuadros de **anafilaxia** por alimentos no diagnosticados. A favor de esta hipótesis está el hecho descrito de que los pacientes con síndrome oral por alimentos muestran hipersensibilidad a varios alimentos a la vez y que en algunos casos de síndrome oral los pacientes pueden tener cuadros de **anafilaxia** por alimentos ²³³. Por otra parte *Stricker* ³¹⁷, realizando una batería de pruebas cutáneas con alimentos no comunes (especias o alimentos usados en comidas o restaurantes étnicos), encontró en una serie de 102 pacientes con el diagnóstico inicial de AI, 7 pacientes en los que los responsables de los episodios de **anafilaxia** fueron los alimentos. Sin embargo otros autores ⁷⁴ no han encontrado que la búsqueda de alergia alimentaria entre los pacientes con AI ayude a encontrar el origen de estos episodios y creen que la AI es una enfermedad intrínseca, interior del organismo y no desencadenada por ningún factor externo ²⁴³. Por nuestra parte parece difícil

que entre nuestros pacientes con **AI**, algunos casos se deban exclusivamente a episodios desencadenados directamente por alimentos a los que el paciente es hipersensible: primero porque varios casos de pacientes con episodios de **anafilaxia** no explicados, que tenían episodios de **anafilaxia** por alimentos e **idiopáticos** fueron excluidos cuando tras la retirada del alimento los episodios cesaron, lo que no sucedió con el mismo tipo de pacientes incluidos en la serie; y segundo porque muchos pacientes tuvieron episodios de **anafilaxia** más de 4 horas del último alimento, incluso de madrugada en la cama o al despertarse por la noche.

Un 27,3% (9 de 33) de los pacientes con **AI-atopia** presentaron episodios de **anafilaxia** de causa conocida, de los cuales 6 fueron por ejercicio, 1 por ejercicio y alimentos y 2 por alimentos. Es decir 7 pacientes tuvieron **anafilaxia** por ejercicio. Ninguno de estos pacientes tuvieron episodios de **anafilaxia** postprandiales inducidos por ejercicio por un alimento específico. Suponiendo que los pacientes con **anafilaxia** por alimentos puedan asimilarse a los pacientes con alergia alimentaria, quedaría por analizar la asociación entre **anafilaxia** por ejercicio y **AI**. En pacientes con **anafilaxia** por ejercicio postprandial por un alimento específico se demuestra como la combinación de los 2 estímulos (el alimento y el ejercicio), pero ninguno de los 2 por separado, es capaz de aumentar la respuesta cutánea a 2 secretagogos de los mastocitos, como el compuesto 48/80 y la codeína^{162, 180}. Estos hallazgos se interpretan como que el ejercicio es capaz de disminuir el umbral para la liberación de mediadores por el alimento al cual el paciente es hipersensible, y que es incapaz por sí mismo de producir dicha liberación. Esta disminución del umbral puede asimilarse a un aumento, aunque sea transitorio, de la *releasability* de los mastocitos de estos pacientes. Como ha quedado dicho la *releasability* de mastocitos ha sido estudiada en los pacientes con **anafilaxia** por ejercicio postprandial, pero en nuestro conocimiento no se han hecho estudios que evalúen la *releasability* de mastocitos antes y después del ejercicio, en pacientes con **anafilaxia** por ejercicio en los que no es necesario el alimento para el desencadenamiento de los episodios. También sería importante analizar si este supuesto aumento de *releasability* se mantiene en estado basal. Estos estudios son necesarios para establecer si un aumento de la *releasability* de mastocitos en pacientes con **anafilaxia** por ejercicio predispone a tener episodios espontáneos de liberación de mediadores desde los mastocitos, es decir a tener episodios de **AI**. Por otra parte también podría ser que fuese que los fenómenos que desencadena los episodios de **AI** sean los que predispongan a tener sendos episodios de **anafilaxia** por ejercicio, al tener los mastocitos de los pacientes su *releasability*

aumentada y por tanto con un umbral disminuido para su liberación, que puede ser aún más disminuido por el ejercicio.

Por último los pacientes con **Al-atopia** presentaron una gran prevalencia de urticaria idiopática del 39,4% frente al 8,5% de los pacientes del grupo de **atopia** ($p=0,00002$). Se ha comprobado, en varios estudios, con diferentes sistemas, como los mastocitos cutáneos de los pacientes con urticaria muestran una mayor *releasability* que los mastocitos cutáneos de los pacientes atópicos y controles sanos^{24, 65}. Esta mayor *releasability* encontrada en pacientes con urticaria podría ser una de las razones que justificasen la liberación espontánea de mediadores, que caracteriza los episodios de **anafilaxia**, en pacientes con **Al-atopia**. Hubiese sido interesante saber si las diferencias en la reactividad cutánea a la codeína entre los diferentes grupos estudiados, los factores relacionados con la alergia alimentaria y la presencia de anafilaxia por ejercicio y urticaria presentan una potenciación de sus efectos. El análisis de regresión logística no demostró que existiese interacción entre estos 3 factores, pero no podemos descartar que el pequeño número de pacientes de cada uno de los grupos no permita obtener diferencias significativas. Otra explicación alternativa sería que en realidad los episodios de urticaria aguda manifestada por los pacientes con **Al-atopia** fuesen formas muy leves de **anafilaxia**, sin toda la expresión del síndrome. De esta manera estaríamos haciendo un análisis redundante al introducir como una variable independiente, la variable dependiente (presencia o no de episodios de urticaria). Sin embargo la urticaria crónica apareció en un 30,8% de los pacientes con **Al-atopia** que tuvieron urticaria, por lo que en todo caso esta interpretación explicaría el resto de los casos, es decir el 69,8% de los pacientes con **Al-atopia** que tuvieron urticaria aguda. Por otra parte los pacientes con urticaria de ambos grupos, **Al-atopia** y **atopia**, mostraron una misma tendencia a presentar de forma predominante urticaria aguda, el 69,2% y el 76,5% respectivamente; lo que indica que no es tan importante para explicar las diferencias si la urticaria fuese aguda o crónica, como la frecuencia o prevalencia con la que aparece la urticaria.

Otra diferencia encontrada en los pacientes con **Al-atopia**, frente a los pacientes del grupo de **atopia** fue una mayor presencia de basófilos en sangre periférica en aquellos. Un aumento de basófilos y sus progenitores se han visto, como ha quedado explicado anteriormente, en las enfermedades atópicas, en la fase tardía de la provocación bronquial con alérgeno y en los pacientes con asma. Podría sugerirse que los pacientes con **Al-atopia** mantienen una mayor actividad inflamatoria que los pacientes atópicos. Sin embargo no hubo

diferencias en el número de eosinófilos en sangre periférica, ni en la prevalencia de asma entre ambos grupos, ni en el score de Aas¹ entre ambos grupos.

Otro hallazgo difícil de interpretar fue la mayor presencia de rinitis entre los pacientes **atópicos**, que entre los pacientes con **AI-atopia**. No se puede decir que los pacientes con **AI-atopia** tuviesen una forma más grave o generalizada de enfermedad atópica, o mayor presencia de asma, ya que no hubo diferencias entre ambos grupos en la prevalencia de asma bronquial o el score de Aas¹.

En resumen los pacientes con **AI-atopia** cuando se compara con pacientes con **atopia** muestran una mayor prevalencia de urticaria, alergia alimentaria y episodios de **anafilaxia** de causa conocida. Todas estas diferencias actuaron de forma independiente. Una probable explicación de estos hallazgos estaría en relación con el incremento de la *releasability* de los mastocitos o basófilos descritos en cada una de estas enfermedades o síndromes o en enfermedades relacionadas con las mismas. Como ha quedado enunciado, uno de nuestros objetivos en esta tesis ha sido discutir la *releasability* de mastocitos de los pacientes con **AI**. Más adelante se discute la respuesta a la codeína en pacientes con **AI** y otros grupos, considerada una de las maneras de explorar la *releasability* de mastocitos de la piel.

VI.6. ANAFILAXIA IDIOPÁTICA Y URTICARIA

Otro de los objetivos de este estudio fue el aislamiento de aquellos rasgos clínicos que pudieran indicar que pacientes con urticaria desarrollarán episodios de **AI**, dada la gran prevalencia comunicada en otras series^{74, 354}, y reproducida en nuestra muestra, de urticaria idiopática entre los pacientes con **AI**.

Los pacientes con **AI-urticaria** no difirieron de los pacientes con **urticaria** en la prevalencia de la mayoría de las variables relacionadas con las enfermedades atópicas o aspectos o parámetros relacionados estrechamente con la atopia. Sin embargo, como en análisis de **AI-atopia** y **atopia sin AI**, la presencia de alergia alimentaria y episodios de **anafilaxia** de causa conocida fue mayor entre los pacientes con **AI-urticaria**, que entre los pacientes con **urticaria sin AI**. Aunque la **anafilaxia** de causa identificada fue descartada por el análisis multivariante, es posible que las mismas razones que hacen que los pacientes con atopia tengan episodios de **AI**, también intervengan en los pacientes con urticaria que tienen episodios de **AI**. Al hacerse presente en el análisis de la

urticaria algunas de las variables pronósticas que aparecieron en el análisis precedente de atopía, una deducción lógica es que algunas de las variables relacionadas con atopía y urticaria puedan presentar un sinergismo que facilite la aparición de los episodios de **AI**. Sin embargo la interacción entre urticaria y alergia alimentaria en el mismo modelo de regresión logística no existió, aunque quizá un mayor número de pacientes hubiese sido necesario para poder asegurar que la interacción fuese significativa.

En cuanto al análisis relacionado con la urticaria, los pacientes con **AI-urticaria** no presentaron diferencias respecto de los pacientes con **urticaria** en muchos aspectos de la enfermedad urticarial analizados. Tanto el tiempo de duración de la enfermedad o de las lesiones o del tratamiento, como de los niveles de complemento, el score del tratamiento o el porcentaje de angioedema no fueron diferentes en ambos grupos. Por el contrario sí fue mayor el porcentaje de urticaria aguda entre los pacientes con **AI-urticaria** (57,1%) que entre los pacientes con **urticaria** (34,5%).

Una de las razones que puede explicar la diferente prevalencia de urticaria aguda entre los pacientes de ambos grupos, se puede derivar de la selección de los pacientes. Mientras que los pacientes con **AI-urticaria** son todos los pacientes con **AI-urticaria** que han acudido de manera consecutiva a la consulta de la Unidad de Alergia entre 1990 a 1995, los pacientes con **urticaria** fueron seleccionados del archivo de informes de la consulta. Se podía pensar que los pacientes con urticaria aguda del grupo **urticaria** no llegan al hospital, por ser una patología leve, en tanto que los pacientes con **AI-urticaria** que tienen urticaria aguda sí llegan al hospital dada la gravedad de la afectación sistémica. De esta manera este sesgo de selección puede explicar las diferencias de urticaria aguda encontradas en este estudio entre las 2 poblaciones. Sin embargo nuestra población de pacientes con **urticaria** idiopática es muy similar en muchas características a las características descritas en otras series de urticaria. Así en nuestra serie de **urticaria** existe un predominio de mujeres del 66,5%, que es bastante similar al porcentaje de mujeres que se encuentran en otras series de la literatura que oscilan entre el 47,2% al 84,4%, estando la mayoría alrededor del 65%^{6, 278}. Por otra parte como ha quedado explicado para la edad media de los pacientes de nuestra serie de **urticaria**, que es de $31,73 \pm 15,81$ años, la forma más frecuente de aparición de urticaria es la crónica, como aparece en nuestra serie control de **urticaria**. El porcentaje de angioedema y urticaria al mismo tiempo es muy similar en nuestra serie de **urticaria** (del 48,8%) al 50% descrito en otras series⁵⁵. Asimismo el porcentaje de urticaria crónica en

nuestra serie control de **urticaria** es del 66,5%, bastante similar a la descrita en el estudio de *Alergológica* ⁶, estudio realizado con pacientes procedentes de consultas de Alergia de toda España, y en consecuencia con un tipo de pacientes muy similar al nuestro. En este estudio la urticaria crónica representó el 56,7% de todos los casos de urticaria. Aunque no se puede descartar completamente que por un sesgo de selección se explique las diferencias de prevalencia en urticaria aguda entre los grupos de **AI** y **urticaria**, parece poco probable que esta sea la razón, por lo mucho que se parece nuestra población control de **urticaria** a lo descrito en otras series de la literatura.

Por otra parte los datos fueron sacados en el caso de los pacientes con **urticaria** directamente de los informes, lo que podía ocasionar que los datos no estuviesen tan bien recogidos y sistematizados como los recogidos por un cuestionario especialmente diseñado para el estudio. Sin embargo los datos expuestos son datos que se recogen sistemáticamente en todas las historias, son variables con importantes sentido clínico y después de aplicar las definiciones más aceptadas. Por otra parte esta manera de trabajar, como ha quedado dicho, ha dado resultados que son muy similares a los de la literatura.

La cuestión en consecuencia es saber cual es la razón por la que pacientes con **AI-urticaria** se manifiestan en un porcentaje significativo (el 57,1%) en forma de urticaria aguda, a diferencia de cómo lo hacen los pacientes con tan solo **urticaria** con edades similares y prevalencia de sexo también parecidas; y si los episodios agudos están desvelando formas de activación de los mastocitos, que producen afectación de varios órganos a la vez como la piel y la vía respiratoria o digestiva o el sistema vascular. Para responder a esta pregunta solo lo podemos hacer de manera especulativa. Podría ser que en los pacientes con **AI** cuando tienen urticaria se activasen no solo los mastocitos **MCTC**, sino también los **MCT**, que como es sabido se encuentran distribuidos de diferente manera por los órganos y sistemas del organismo, y que se encuentran en los tejidos con submucosa, como el sistema respiratorio o el digestivo ²⁸⁹, a diferencia de los pacientes con **urticaria** en los que solo se activarían los mastocitos de la piel que son predominantemente **MCTC**. Si los pacientes con urticaria aguda muestran preferencia por una activación u otra es desconocido. También es conocido como los diferentes subtipos de mastocitos no son activados por los mismos secretagogos. Así la codeína y el compuesto 48/80 producen liberación de mediadores entre los mastocitos del tipo **MCTC**, pero no en los mastocitos **MCT** ⁵⁵. Por otra parte diferentes secretagogos como la morfina, la sustancia P, el VIP, la somatostatina, la proteína relacionada con el

gen de la calcitonina (CGRP), y el C3 o el C5 son capaces de liberar histamina desde los mastocitos de la piel, pero no de mastocitos de pulmón, adenoides y colon ²⁹². Sería posible que en la AI y en los pacientes con urticaria, diferentes HRF o secretagogos con diferentes propiedades y capacidades sobre los mastocitos actuaran sobre diferentes subpoblaciones de mastocitos, lo que produciría como consecuencia manifestaciones clínicas y períodos de presencia de la enfermedad distintos. Así se han recuperado desde el líquido de ampollas cutáneas inducidas en pacientes con urticaria cantidades de HRF mayores que las recuperadas desde controles sanos ⁶². Sin embargo, así como se han identificado multitud de quemoquinas o HRF con capacidad de liberar mediadores desde los basófilos, los mastocitos de la piel son resistentes a estos HRF y solo se conoce al SCF como única molécula con capacidad de liberar histamina desde los mastocitos ²⁸⁵. Otra explicación alternativa sería que los pacientes con AI y urticaria aguda no fuesen capaces de poner en marcha los mecanismos que conducen a la perpetuación de la enfermedad, como sucede en la urticaria crónica y que en los últimos años se cree que es muy similar a la fase tardía de la reacción alérgica. Así cuando se analiza la anatomía patológica de biopsias de lesiones de urticaria, se encuentra un subtipo de biopsias con presencia de un infiltrado polimorfonuclear (neutrófilos, eosinófilos) perivascular. Este infiltrado es bastante parecido al que se encuentra en las biopsias cutáneas de la fase tardía de la reacción alérgica ³⁶⁸, y es diferente al infiltrado celular escaso, predominantemente linfocitario que se encuentra en urticarias agudas ³³⁴. Sin embargo este infiltrado con predominio polimorfonuclear también se ha hallado en biopsias de urticarias agudas y no explicaría porque los pacientes con AI cuando tienen urticaria en ocasiones también presentan afectación de vía respiratoria alta.

Los pacientes con AI-urticaria tuvieron mayor porcentaje de presencia de angioedema como manifestación de su urticaria, que los pacientes con urticaria. Esta diferencia rozó el nivel de significación ($p=0,051$). En el análisis de regresión logística esta variable no fue significativa. Si esta variable está relacionada con la presencia de urticaria aguda y el mecanismo a través del cual ambas se asocian a cuadros de urticaria con manifestaciones sistémicas, solo puede afirmarse de manera hipotética.

Por otra parte queda un 42,9% de pacientes con AI-urticaria, en los que la urticaria se manifiesta de forma crónica, siguiendo el mismo perfil que se encuentra entre los pacientes de edades similares a los de nuestra serie. Si es a su vez otro subtipo de AI, no puede ser establecido por esta tesis.

Resumiendo se ha encontrado diferencias entre pacientes con **AI-urticaria** y pacientes con **urticaria** en la prevalencia de alergia alimentaria a favor de aquellos y en la presencia de **anafilaxia** de causa identificada. Estas son 2 de las mismas variables que predicen la aparición de **AI** entre los pacientes con atopia de nuestra serie, y es posible que estas actúen por mecanismos patogénico parecidos en los casos de urticaria y atopia. Cuando se analiza las manifestaciones de la enfermedad urticarial se encontró que los pacientes con **AI-urticaria** tenían una mayor prevalencia de urticaria aguda que la encontrada entre los pacientes controles de **urticaria**. La alta prevalencia de urticaria aguda encontrada entre los pacientes con **AI-urticaria** no es la que corresponde a los pacientes de la misma edad de otras series de urticaria de la literatura. Sin embargo no podemos explicar con nuestros datos porque tener urticaria aguda predispone a tener **AI**.

VI.7. SCREENING DE AUTOANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE ALTA AFINIDAD DE LA IgE (FcεIR)

Tras el desarrollo coherente, sostenido e inteligente de una línea de investigación iniciada con la interpretación de un dato aislado, como la producción de un habón en la zona de inyección del suero de pacientes con urticaria idiopática ^{114, 115}, el grupo del St. John's Institute of Dermatology de Londres ha aportado en la última década claras evidencias de la existencia de autoanticuerpos contra la cadena α del receptor de alta afinidad de la IgE (FcεIR) o contra la IgE como responsable de un porcentaje significativo de casos de urticaria crónica idiopática ^{116, 133}.

Este grupo ha estudiado 163 pacientes con urticaria crónica idiopática, a los cuales como screening de la presencia de autoanticuerpos se les realizó otras tantas intradermoreacciones con su propio suero ¹¹⁹. Noventa y ocho pacientes (60%) tuvieron respuesta positivas con dicho suero. A dichos 98 pacientes realizándoseles estudios de liberación de histamina con los sueros de los pacientes, con anti-IgE y anticuerpos IgE contra la cadena α del FcεIR, consiguieron reconocer 3 subtipos diferentes de pacientes:

- 9 pacientes (5% del total de los 160), aunque liberan histamina desde los mastocitos cutáneos, solo liberaban histamina de basófilos de donantes con gran cantidad de IgE. Cuando los basófilos de estos pacientes se les trata con ácido láctico para remover la IgE de la superficie del basófilo, la

liberación producida por el suero se pierde, recuperándose al resensibilizar de nuevo a los basófilos con IgE. Todos estos datos apunta a que el factor liberador de histamina es un anticuerpo contra la IgE de basófilos y mastocitos.

- 38 pacientes (23% del total de 160) también liberan histamina de basófilos de controles sanos y de mastocitos de la piel y otras localizaciones ²¹⁹. El factor que tiene esta capacidad es un autoanticuerpo IgG, su capacidad de liberar histamina es repetida por anticuerpos monoclonales contra la cadena α del Fc ϵ R y bloqueada por sensibilización pasiva con IgE de mieloma depositada sobre basófilos con IgE muy baja (<1 U.I./ml), y por el recombinante humano α del Fc ϵ R. Es decir este autoanticuerpo tiene reactividad contra Fc ϵ R α . La presencia o ausencia de este autoanticuerpo se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Así la plasmaféresis, inmunoglobulina i.v, o ciclosporina producen remisión de la enfermedad ^{117, 118}. Este mecanismo probablemente es el más importante para explicar la urticaria en pacientes que tienen respuestas cutáneas positivas a la intradermorreacción de su suero autólogo ¹³⁴.
- Un 3º grupo de pacientes con urticaria crónica y respuesta positiva al suero autólogo estaría formado por 51 pacientes (31% del total), los cuales solo tendrían capacidad de liberar histamina de mastocitos cutáneos, pulmón, corazón e intestino, pero no liberaría histamina a partir de basófilos de donantes sanos. En estudios previos parece tener un peso molecular de 30 KD, no ser una molécula IgG y no se inhibe por el recombinante humano Fc ϵ R α , ni por el antagonista del receptor de la sustancia P y no parece ser el stem cell factor (SCF, c-kit ligando), de las pocas citoquinas con capacidad comprobada de liberar histamina desde los mastocitos ²²⁰.

Permanecería como incógnita la causa o causas de los pacientes con una respuesta negativa a propio suero ¹¹⁹.

Estos hallazgos han sido reproducidos de manera independiente por un grupo alemán y un grupo americano. Así el grupo alemán ⁹², encontró que el 37% de los pacientes con urticaria crónica exhibían autorreactividad contra el Fc ϵ R por inmunoblotting. Los sueros positivos para dicho inmunoblotting precipitaban células a las que se les habían transferido el Fc ϵ R y eran capaces de liberar histamina desde basófilos. Alguno de esos sueros eran capaces de liberar histamina desde los basófilos, pero otros no. Estos anticuerpos contra el

FcεIR eran específicos para la urticaria. El mismo grupo informó de una grandísima prevalencia de autoanticuerpos contra la IgE (del 69%), aunque estos autoanticuerpos no eran específicos ya que aparecían en el 26% de los controles sin urticaria.

El grupo americano ³²⁵ estudió la presencia de anticuerpos contra el FcεIR mediante la liberación de hexosaminidasa (la cual se libera concomitantemente con la histamina) desde basófilos leucémicos de rata transfectados con el FcεIR y mediante inmunoblotting del FcεIR y de la IgE. Este grupo encontró que una parte muy grande de sus pacientes con urticaria crónica (el 60%) tenían anticuerpos contra el FcεIR, que son funcionales ya que liberaban hexosaminidasa desde basófilos leucémicos de rata transfectados con el FcεIR. Otro 10% tenían anticuerpos contra la IgE. Por fin un tercer grupo serían capaces de liberar mediadores desde mastocitos o basófilos, pero su naturaleza es desconocida.

El concepto de la urticaria como una enfermedad crónica autoinmune enlaza con la asociación descrita entre urticaria crónica y enfermedad tiroidea autoinmune. Así *Leznoff* ¹⁷³ encuentra que entre 624 pacientes el 14,4% (90 pacientes) tuvieron evidencia de inmunidad autoinmune contra antígenos del tiroides. Los autores anunciaban que en una subpoblación de pacientes con urticaria crónica, esta podía ser una enfermedad autoinmune y que, al menos en esta subpoblación de pacientes, la urticaria podría asociarse a la enfermedad tiroidea autoinmune en una forma similar a como lo hacen la anemia perniciosa, el vitiligo o las enfermedades autoinmunes poliendocrinas.

En nuestro caso una de nuestra hipótesis etiológicas era si los pacientes con AI, en donde se sospecha que la liberación de mastocitos y posiblemente basófilos están interviniendo en la patogenia de la misma, los anticuerpos contra la IgE o contra el FcεIR o algún factor liberador de histamina del suero, podría ser los responsables de los episodios de **anafilaxia** de estos enfermos. Realizamos intradermorreacción con el suero autólogo de los pacientes a 17 pacientes con AI-G, a 9 pacientes con AI-A, a 25 pacientes atópicos, a 20 pacientes con urticaria idiopática, y a 8 controles sanos. Sólo 2 pacientes, una mujer con AI-A y un varón con urticaria crónica idiopática tuvieron respuestas positivas al suero autólogo. En el caso de la mujer con AI-A la respuesta positiva al suero, se consiguió con 2 sueros de diferentes momentos de evolución (5º y 18º mes de evolución de la urticaria), pinchados en el caso del suero del 5º mes al 6º mes y 2º año de evolución y en el caso del suero del 18º mes de evolución al 2º año de

evolución. En el caso del varón con urticaria crónica idiopática la intradermorreacción fue solo positiva con el suero del 9º mes de evolución, pero no con los sueros del 18º y 20º mes de evolución. Inesperadamente el suero del 9º mes de evolución pinchado al 21º mes de evolución fue negativo, cuando la enfermedad se había moderado, con brotes leves 1 vez por semana. Ambos sueros fueron remitidos a los laboratorios de los Drs. Greaves en el St. John's Institute of Dermatology de Londres y del Dr. Moneo en el Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva en Madrid. Dichos sueros no fueron capaces de liberar histamina desde basófilos de donantes sanos. Por tanto no se investigaron en ambos sueros la presencia de autoanticuerpos contra el Fc ϵ IR.

De estos datos destaca la baja prevalencia de resultados positivos a la intradermorreacción del suero autólogo, comparados con la serie del St. John Institute. Aunque el 20% de los casos de pacientes con urticaria y el 56,13% de los casos de **AI** fueron agudos, y aunque solo contásemos los casos de urticaria crónica, la prevalencia de positividad a la I.D. del suero autólogo dan un 6,25% en ambos grupos. Este 6,25% está muy por debajo del 60% de respuestas positivas del grupo del St. John Institute. Estas diferencias quizá se puedan explicar por el origen de procedencia de los pacientes de ambas series. Mientras que nuestros pacientes pertenecen a un Hospital de nivel secundario, que es la referencia de las enfermedades de Alergia de una comunidad de 400.000 habitantes, los pacientes de la serie del St. John's Institute of Dermatology de Londres pertenecen a un hospital terciario de referencia. Es muy clásico, en el caso de series de niños de recidiva de convulsiones después de una convulsión febril, como en función del nivel sanitario de cada hospital, el porcentaje de recidivas de episodios comiciales varía, siendo mayor en los centros de referencia o terciarios ²⁶⁹. Es posible que este sesgo de selección esté influyendo en las diferentes prevalencias.

Por otra parte nuestro caso de **AI-A** y respuesta positiva al suero autólogo entraría dentro del subtipo de pacientes con urticaria crónica con capacidad de liberar histamina desde los mastocitos de varias localizaciones, pero no de basófilos periféricos. El caso del 2º paciente con urticaria crónica es difícil de comprender. *Grattan* ¹¹⁴ repite en 6 pacientes con urticaria crónica e I.D. positiva al suero autólogo, al cabo de un año, la intradermorreacción con el suero autólogo correspondientes a dos tiempos diferentes (el suero de la 1ª valoración y el del año de evolución). Encuentra que 5 de los 6 pacientes tienen de nuevo una respuesta positiva con el suero de la 1ª valoración. De estos 5 pacientes 3 tuvieron respuestas negativas con el suero del año posterior y otros 2 positivas

con el mismo suero. Los 2 pacientes con las 2 respuestas positivas tenían la enfermedad activa o esta era esporádica; mientras que los 3 pacientes con la respuesta negativa, en 2 la enfermedad había desaparecido, y en uno la enfermedad era esporádica. Uno de los 6 pacientes tuvo respuesta negativa con los 2 sueros, cuando se repitió la técnica al cabo de 1 año, siendo la enfermedad en ese momento esporádica. Es decir la respuesta al suero parece corresponderse con la evolución de la enfermedad. Nuestro 2º paciente con urticaria crónica parece ser similar al 6º paciente de la serie de *Grattan* (114) y parece que en los 2 casos la respuesta cutánea al suero desaparece cuando disminuye la actividad de la enfermedad. No queda claro porque desaparece dicha sensibilidad con el suero primitivo. Es difícil que la primera respuesta positiva sea irritativa, ya que duró 8 horas, mientras que los controles sanos o atópicos ninguno tuvo una respuesta positiva o tardía. Podría ser que el factor liberador de histamina en estos pacientes necesitase de cuidados mayores para su conservación que las habituales, como sucede con el análisis de las fracciones del complemento ²⁶⁷. También es posible que el aclaramiento de las lesiones de urticaria en estos pacientes coincidan con un diferente punto de equilibrio de varios factores con efectos contradictorios sobre la liberación o estabilidad de los mastocitos.

Finn ⁹³ ha descrito recientemente un caso de **AI** de tipo **generalizado**, con elevación de la triptasa en uno de los episodios de **AI**, con historia previa de urticaria de 1 año y medio de duración, en el que se documentó la presencia de anticuerpos por inmunoblotting contra la cadena α del $Fc\epsilon R$. Dicho autor piensa que este hecho puede estar en relación etiológica o patogénica con los cuadros de **AI**, o bien ser un hecho coincidente o en relación con los cuadros previos de urticaria.

En consecuencia en nuestra serie de **AI** solo 1 paciente con **AI-A** tuvo una respuesta positiva al suero autólogo, que probablemente corresponda a la presencia de un factor con capacidad de liberar histamina desde los mastocitos cutáneos, pero no de producir la misma liberación en basófilos. Es posible que un pequeño número de pacientes con **AI**, la causa de los episodios de **anafilaxia** sea la presencia de un factor liberador de histamina presente en el suero de dichos pacientes, ya sea anticuerpos contra la cadena α del $Fc\epsilon R$ o algún otro factor liberador de histamina desconocido.

VI.8. REACTIVIDAD CUTÁNEA A LA CODEÍNA Y A LA HISTAMINA

Nuestra hipótesis inicial, así como alguno de los datos clínico-epidemiológicos apuntaban que los pacientes con AI tienen una *releasability* incrementada. Por esta razón uno de nuestros objetivos era estudiar la *releasability* de los pacientes con AI y sus subtipos. Elegimos la respuesta cutánea a la codeína, un modelo de estudio de *releasability* ya utilizado en otros estudios ⁶⁵. Para controlar que la medición de la respuesta cutánea a la codeína no fuese en realidad la medición a la histamina liberada por la codeína, realizamos en los mismos pacientes una valoración adicional de la respuesta cutánea a la histamina, lo que también sirvió para estudiar si respuesta cutánea a la histamina en los pacientes con AI está elevada, como lo está en pacientes con urticaria cónica ¹⁶⁹.

VI.8.1. REACTIVIDAD CUTÁNEA A LA HISTAMINA

En la urticaria crónica se ha descrito como la respuesta a la histamina se encuentra incrementada. Así Krause ¹⁶⁹ encontró que las rectas de las áreas de eritema y habón, producidas por la intradermoreacción de varias dosis de histamina, eran mayores en pacientes con urticaria crónica que en controles normales; siendo la potencia relativa para la urticaria crónica de 2,5 y 3,1 para habón y eritema respectivamente, comparado con los controles sanos. Los autores no encontraban una razón clara para estos datos. Sugerían estos autores y otros varios posibles mecanismos:

- La continúa liberación de histamina produciría una mejor respuesta a la histamina.
- Es posible que la histamina libere por sí misma otros mediadores y que esta liberación secundaria sea mayor en pacientes con urticaria crónica.
- Al ser las rectas producidas por la histamina en pacientes con urticaria y controles sanos paralelas, los autores sugieren una respuesta incrementada a la histamina en los receptores H-1.
- Un defecto en el metabolismo o catabolismo de la histamina, con el consiguiente retraso en el aclaramiento de la histamina ¹⁹⁶.

Otros autores no han reproducido esta mayor respuesta cutánea a la histamina ¹⁹⁶, aunque este último autor encontró que entre los pacientes con

urticaria crónica idiopática la respuesta a la histamina es más prolongada que la de los pacientes controles sanos.

Por otra parte varios autores^{301, 320} no han encontrado diferencias en las respuestas cutáneas a la histamina en pacientes atópicos y no atópicos. La respuesta midió en un caso la concentración mínima que produce un área de habón³²⁰ y en otra ocasión el diámetro medio de habón en varios grupos de edades³⁰¹.

Dados estos antecedentes una de las cuestiones que se planteó en esta tesis era la valoración de los pacientes con los diferentes subtipos de **AI** a la histamina y si esta era parecida a la de patologías relacionadas con la **AI** como la urticaria y la atopia. Los pacientes con **AI-G**, los cuales tienen como queda dicho una gran asociación con enfermedades atópicas, mostraron solo diferencias con controles atópicos. No hubo diferencias con los grupos **AI-A**, urticaria y controles sanos (figura 27). Sin embargo cuando se controló la variable urticaria, retirando del análisis los pacientes con urticaria, la diferencia entre **AI-G** y los pacientes atópicos no se mantuvo y emergió una diferencia entre pacientes del grupo de urticaria y pacientes con **AI-G**, siendo la recta del grupo de urticaria la de mayor potencia ($p=0,028$), en tanto que con los pacientes con **AI-A** hubo un descenso del valor de la p de 0,32 a 0,13 (figura 29). Es decir, parece que los pacientes con **AI-G** por si mismos no tienen una respuesta incrementada a la histamina. La pérdida de las diferencias que aparecían con el grupo total de **AI-G** no se puede achacar a una pérdida de potencia de la prueba al disminuir el número de casos en **AI-G**, al desaparecer los pacientes con urticaria, ya que con un mismo número de pacientes si hubo diferencias entre los pacientes con urticaria y **AI-G** sin urticaria. Una pregunta interesante es si la urticaria en el grupo de pacientes con **AI-G** puede contribuir a la patogenia de los episodios de **AI**, actuando de forma concomitante con otros factores, como los relacionados con la atopia. Este análisis no se pudo realizar, una vez más, por el pequeño número de pacientes que entraron en el estudio.

Por su parte los pacientes con **AI-A** tuvieron un comportamiento muy similar al grupo de pacientes con urticaria. En primer lugar no hubo diferencias entre ellos. Por otra parte ambos grupos mostraron diferencias con las rectas de pacientes atópicos y controles sanos, teniendo más potencia las rectas de los pacientes con urticaria y **AI-A**. La única diferencia en el análisis fue cuando se analizó las diferencias de ambos grupos con pacientes con **AI-G**, controlando la variable urticaria, que ha quedado explicada en el párrafo de arriba (figura 28). Si

vemos las rectas de pacientes con **AI-G** sin urticaria, **AI-A** y **urticaria** (Figura 29), observamos que las rectas de **AI-A** y **urticaria** casi coinciden, en tanto que la recta de **AI-G** sin urticaria el punto de corte del eje Y (a de la ecuación) es mucho menor. Probablemente el no encontrar diferencias entre **AI-A** y **AI-G** sin urticaria se deba al pequeño número de pacientes de **AI-A** (10) utilizado en el ensayo de líneas paralelas, frente a los 16 que formaban parte del grupo de urticaria.

En otros estudios no se ha evidenciado que exista una mayor sensibilidad del órgano diana a los mediadores de los mastocitos entre los pacientes con **AI**. Así *Greenberger*¹²¹ no encontró que los pacientes con **AI** difirieran de una manera significativa, de pacientes atópicos y con urticaria crónica, en su reactividad cutánea a varios mediadores de los mastocitos, tales como el LTD4 (Leucotrieno D4), el PAF (factor activador plaquetario) e histamina. Por su parte *Keffer*¹⁵⁴ no encontró que pacientes con **AI** y controles sanos difirieran en las áreas de habón y eritema producidas por la intradermoreacción de histamina. En ambos estudios no se realizó un análisis por separado, de los grupos con **AI-G** y **AI-A**, de la reactividad cutánea a la histamina, como se hizo en nuestro estudio. Por otra parte los pacientes del grupo de *Keffer*¹⁵⁴ con **AI** todos pertenecían al grupo de **AI-G**, que en nuestro estudio no mostró una mayor reactividad cutánea a la histamina que el grupo control.

En resumen los pacientes con **AI** difieren en su reactividad cutánea a la histamina. Mientras que los pacientes con **AI-G**, una vez controlada la aportación de la variable urticaria, no muestran una reactividad diferente que la de los pacientes atópicos o controles, esta es menor que la de los pacientes con urticaria. Por otra parte los pacientes con **AI-A** tienen un comportamiento muy similar a la de los pacientes con urticaria: es decir tienen una mayor reactividad cutánea a la histamina que pacientes atópicos y controles sanos. En cuanto a si los pacientes con **AI-A** tienen una mayor reactividad frente a la histamina, que los pacientes con **AI-G** es posible que así sea, pero habría que aumentar el número de pacientes para confirmar este supuesto.

VI.8.2. REACTIVIDAD CUTÁNEA A LA CODEINA

VI.8.2.1. INTRODUCCIÓN DEL TÉRMINO RELEASABILITY

El termino *releasability* implica que la habilidad de células inflamatorias, tales como basófilos, mastocitos, de liberar mediadores inflamatorios, frente a varios estímulos, depende de un número de factores complejos biológicos²⁴⁸, y no solo del número de moléculas de IgE unidas a ambos tipos de células¹⁸⁷. El

incremento de la *releasability* ha sido estudiado y explorado en diversas enfermedades, en las que la participación de basófilos y mastocitos se sospecha o se tiene evidencia de la misma.

Así la *releasability* de basófilos, frente a diversos estímulos, se ha comprobado que está incrementada en pacientes jóvenes con dermatitis atópica. También se ha visto como se produce una gran liberación espontánea de histamina en pacientes con alergia alimentaria²⁷³. Existe también una liberación espontánea de histamina o en presencia de D₂O mayor en basófilos de pacientes con rinitis o asma alérgico que en controles normales^{8, 187}. También se comprueba como la liberación de histamina de los basófilos con anti-IgE es mayor en pacientes con asma alérgico que en pacientes con rinitis alérgica, y en ambos la liberación con el mismo estímulo es mayor que en normales⁵¹.

Sin embargo en enfermedades como la urticaria crónica los basófilos de estos pacientes responden menos a anti-IgE que los pacientes controles normales^{158, 370}.

La *releasability* de mastocitos no ha sido estudiada de manera tan extensa como la *releasability* de basófilos. En este retraso ha influido que los basófilos son células más accesibles que los mastocitos, que hasta recientemente poco no se han desarrollado métodos de aislamiento de mastocitos¹⁸⁴, y a la creencia de que el modelo de *releasability* de basófilos podría ser extrapolado a los mastocitos, cuando estas dos células se han comprobado que son marcadamente diferentes en su morfología, ultraestructura, y en sus propiedades bioquímicas, farmacológicas e inmunológicas^{187, 313}.

Se han usado diversos métodos para estudiar la *releasability* de los mastocitos, como el estudio de la liberación de la histamina y otros mediadores en el fluido de ampollas cutáneas³²¹, o de cámaras cutáneas, o la liberación de los mismos mediadores a la circulación sistémica que drena el área de una prueba cutánea²⁰¹, y al microdializado cutáneo conseguido tras una prueba cutánea²⁴⁸. Otros han estudiado la *releasability* de mastocitos con mastocitos aislados de diversas regiones anatómicas, como piel³⁷⁰, corazón¹⁸⁸ o procedentes del BAL¹⁸⁷. También se ha usado métodos más sencillos como la medición de la sensibilidad cutánea, obtenida por la medición del área del habón producida por varios secretagogos⁶⁵. Para la exploración de la *releasability* se ha utilizado la respuesta a varios secretagogos, con capacidad de degranular mastocitos, como los opiáceos⁵⁰ como la codeína¹⁵, el compuesto 48/80²⁴, o los alérgenos²⁴⁸.

En enfermedades como la urticaria crónica idiopática, se ha encontrado una mayor *releasability* de los mastocitos cutáneos que en controles. Así Cohen⁶⁵ encuentra que en los pacientes con urticaria crónica idiopática, la concentración de codeína que producía una suma de diámetros de pápulas igual a 5 mm, era mucho menor que en pacientes atópicos y sanos. Aunque también el mismo parámetro para la histamina fue menor en el grupo con urticaria, sin embargo en muchos pacientes los cambios producidos por la codeína no pudieron explicarse por la respuesta a la histamina. Todo ello indicaba a los autores una sensibilidad cutánea mayor a la codeína, y en suma una mayor *releasability* de los pacientes con urticaria crónica o una mayor densidad de mastocitos de la piel sana de pacientes con urticaria crónica. Otros grupos han comunicado similares resultados en la urticaria crónica con el compuesto 48/80 y usando diferentes modelos. Así Bedard²⁴ introdujo el compuesto 48/80 en una cámara cutánea obtenida tras denudar una ampolla producida por calor y succión, en pacientes con urticaria crónica y controles sanos. Posteriormente dicho autor analizó el contenido de histamina del lavado realizado a la 1, 2, 3 y 4 horas de la provocación con el compuesto 48/80. Los pacientes con urticaria crónica tuvieron de 3 a 6 veces más histamina en dichos lavados que en pacientes normales. Como que la biopsia de la piel sin lesiones de pacientes con urticaria y sanos tuvieron un número similar de mastocitos, los autores concluyen que tal aumento se debe a una mayor *releasability* de los mastocitos de los pacientes con urticaria crónica o a un defecto del catabolismo de la histamina en estos mismos pacientes. El mismo grupo³⁹ no encuentra que el mismo estímulo con el compuesto 48/80 y utilizando la misma metodología libere cantidades mayores en mediadores de síntesis *de novo* como el LTC₄.

La *releasability* de mastocitos en las enfermedades atópicas ofrecen resultados contradictorios. Así en perros atópicos el área de la intradermorreacción producida por la codeína fue mayor que la producida por la morfina en pacientes normales³²⁸. También fue mayor la histamina liberada, en las biopsias cutáneas tras la morfina, en perros atópicos que en pacientes normales. Como la respuesta a la histamina fue más pequeña en los perros atópicos, y el número de mastocitos fueron similar en ambos grupos, lo que descarta como responsable de tales hallazgos una respuesta aumentada a la histamina o un mayor número de mastocitos, los autores concluyen que en perros atópicos existe una mayor *releasability* de los mastocitos. Sin embargo Biagini²⁵ en un estudio epidemiológico en una fábrica de productos mórnicos, no observó ninguna diferencia al prick con morfina unida a albúmina sérica humana entre trabajadores atópicos y no atópicos.

Ya ha quedado explicado como en un cuadro relacionado con la **AI** como la **anafilaxia** por ejercicio postprandial por alimento específico, se ha comprobado como la respuesta cutánea al compuesto 48/80¹⁶² o a la codeína¹⁸⁰ aumentan tras el ejercicio y la toma previa del alimento en cuestión, pero no tras el ejercicio, o la toma del alimento por separado. Tampoco en controles sanos el ejercicio y la ingesta previa del alimento aumentan la respuesta al compuesto 48/80. Ambos autores concluían que el ejercicio, probablemente a través de las catecolaminas, disminuía el umbral de liberación de mediadores desde los mastocitos al alimento al que el paciente era hipersensible.

Así pues en enfermedades relacionadas con la **AI** como la urticaria y la atopia se han encontrado en algunos estudios valores de *releasability* de mastocitos diferentes con respecto a los normales, generalmente aumentados en el caso de la urticaria crónica idiopática, y similares o aumentados en el caso de las enfermedades atópicas. Esta fue la razón que motivó que nos planteásemos estudiar la *releasability* de mastocitos en los pacientes con **AI**, buscando diferencias de la misma entre **AI** y los pacientes con atopia, urticaria y sanos. La pregunta a responder era saber, dado que los episodios de **anafilaxia** de los pacientes con **AI** son probablemente producidos por suelta de mediadores desde los mastocitos, si esta liberación de mediadores se debía a una mayor *releasability* de los mastocitos de estos pacientes. Otra pregunta conectada a la anterior era saber si una mayor *releasability* en los mastocitos de los pacientes con **AI** explicaría porque algunos pacientes con urticaria crónica o atopia desarrollarían episodios de **AI** frente a otros pacientes también con urticaria o atopia que no desarrollan episodios de **AI**.

Para explorar la *releasability* de los mastocitos utilizamos la respuesta cutánea, en forma de habón, a la codeína pinchada en prick. Como ha quedado expuesto la medición de la respuesta cutánea a la codeína y a otros secretagogos ha sido capaz de demostrar diferencias en *releasability* entre pacientes con urticaria o **anafilaxia** por ejercicio postprandial y controles^{65, 180}, de manera similar a otros métodos más sofisticados, como la recogida de fluidos del modelo de cámara cutánea²⁴. Por otra parte resulta menos agresiva y más cómoda para el paciente que otros métodos de valorar la *releasability*⁶⁵.

VI.8.2.2. RESPUESTA CUTÁNEA A LA CODEÍNA EN PACIENTES CON AI-G

Un primer análisis de las áreas de las pápulas producidas por las diferentes concentraciones de la codeína en los pacientes con **AI-G** y el resto de los grupos, mostró que los pacientes con **AI-G** obtenían áreas de pápulas

mayores que la de los pacientes atópicos ($p=0,007$), y controles sanos ($p=0,046$). Por el contrario los pacientes con urticaria tenían generalmente áreas de pápulas mayores que la de los pacientes con **AI-G**, aunque sin llegar a la significación estadística del 0,05 ($p=0,055$). No hubo diferencias entre pacientes con **AI-G** y **AI-A** (figuras 30 y 31). Este aparente aumento de la *releasability* de mastocitos del grupo de **AI-G** frente a atópicos y controles sanos, podría ser explicado por la gran prevalencia de urticaria entre los pacientes con **AI-G** (el 47,05%), en la cual como ha quedado explicado se ha descrito un aumento de la *releasability* de mastocitos cutáneos^{24, 65}. En consecuencia se hizo un análisis adicional quitando del grupo de **AI-G** aquellos pacientes con urticaria. En este nuevo análisis controlando la presencia de urticaria, sólo permaneció significativa la diferencia con los pacientes atópicos ($p=0,0053$), y apareció significativa la diferencia entre pacientes con urticaria, a favor de esta última ($p=0,048$) (figuras 34 y 35).

Estos resultados no pueden justificarse por otros factores que pueden influir sobre la reactividad cutánea a la histamina como la edad³⁰¹ o sobre la capacidad de liberar histamina con codeína, como el sexo¹⁵, ya que no hubo diferencias entre todos los grupos en estas variables. Estos resultados también podrían explicarse por una diferente sensibilidad de la piel de estos pacientes a la histamina liberada tras la administración de codeína. En nuestros pacientes hubo una correlación entre las pápulas conseguidas por la codeína y la histamina, en la mayoría de las concentraciones usadas, como ya se ha descrito en la literatura¹⁷⁹; sin embargo la histamina solo explicaba entre el 12 al 29% de la variabilidad obtenida por la codeína, en consonancia con otros informes de la literatura en los que también encuentran como la respuesta a la codeína o a morfínicos no depende exclusivamente de la respuesta a la histamina^{65, 201}, quizás debido a que la codeína es capaz de liberar más mediadores que la histamina¹⁰³. Otra explicación alternativa para los datos expuestos es la presencia de una diferente cantidad de mastocitos en la piel de los pacientes de los diferentes grupos. Así Garriga⁹⁹ ha descrito un aumento pequeño, pero significativo de mastocitos en la piel de pacientes con **AI-G**, con respecto a controles sanos. Aunque no realizamos biopsias cutáneas en los grupos estudiados, Friedman⁹⁶ no encontró en la mastocitosis, enfermedad con un gran aumento de mastocitos en la piel, que el área del habón y el eritema producida por la morfina fuese mayor en estos pacientes comparado con respecto a controles, ni que hubiese una correlación positiva entre el número de mastocitos de la biopsia cutánea de los mismos pacientes y el área de habón y eritema producida por la morfina. Es decir la explicación más verosímil para los datos ofrecidos es que nuestros pacientes con **AI-G** parecen tener, una mayor *releasability* que la de los pacientes atópicos,

aunque menor que la de los pacientes con urticaria y no diferente a la de los controles sanos y pacientes con **AI-A**. Por otra parte nuestros hallazgos en algunos casos tuvieron una alta significación en algunas comparaciones como la de **AI-G** y atopia ($p=0,0053$), algunos hallazgos son reproducidos en otros estudios, como la diferencia en la reactividad a la codeína entre pacientes con urticaria y atopia ⁶⁵ y los diferentes resultados parecen consistentes al mostrar siempre que los subgrupos relacionados con la presencia de urticaria en la mayoría de las ocasiones mostraban significación estadística.

Keffer ¹⁵⁴ también estudió si los pacientes con **AI**, tenían una mayor *releasability* que controles sanos. Con una metodología similar a la nuestra, aunque usando morfina e intradermorreacción, las diferencias en las curvas dosis respuestas y la concentración que producía un área de 750 mm² tampoco fueron diferentes entre pacientes con **AI** y controles sanos. Los pacientes con **AI** todos pertenecían al subtipo de **AI-G** y no se comparó a los mismos con pacientes atópicos. Es decir los resultados son cuando menos similares y no se contradicen con los nuestros. Tampoco se ha encontrado diferencias entre pacientes con **AI** y no atópicos, en la liberación espontanea de histamina o la producida por anti-IgE desde basófilos ³⁰⁸.

Las razones por la que pacientes con **AI-G** presentan una mayor *releasability* de sus mastocitos cutáneos, cuando se compara con la *releasability* de mastocitos de pacientes atópicos, enlaza con las diferencias clínicas encontradas, en nuestro estudio, entre pacientes con **AI** y pacientes atópicos. Así los pacientes con **AI** tuvieron mayor prevalencia de **anafilaxia** por ejercicio o **anafilaxia** identificada, alergia alimentaria y urticaria, que en el análisis multivariante se comportaron como variables independientes entre sí. La 2 últimas de estas entidades está relacionada con una mayor *releasability* de mastocitos o basófilos, como ha quedado explicado en secciones anteriores, mientras que en el caso de la anafilaxia por ejercicio, en un subtipo de la misma como la anafilaxia por ejercicio postprandial por el mismo alimento se ha demostrado también un aumento de la *releasability*. Hubiese sido interesante, una vez más, saber si las diferencias en la reactividad cutánea a la codeína entre los diferentes grupos estudiados, los factores atopia y urticaria presentan una potenciación de sus efectos, pero desgraciadamente el pequeño número de pacientes de cada uno de los grupos hace inviable un análisis de la varianza de varios factores.

Así pues tanto los datos clínicos-epidemiológicos, como los experimentales sugieren la presencia de una mayor *releasability* de los mastocitos, como una posible causa de los episodios de **anafilaxia** idiopática generalizada. Deberían realizarse más estudios sobre la *releasability* de los basófilos y mastocitos para confirmar las hipótesis de una mayor *releasability* de los basófilos de pacientes con **AI**, que la literatura y este estudio sugieren.

A pesar de las diferencias de *releasability* de mastocitos entre pacientes con **AI-G** y atópicos, no se encontraron diferencias entre **AI-G** y el grupo de controles sanos, cuando se controló la variable urticaria. Este dato probablemente está relacionado con el hecho de que tampoco encontramos diferencias entre pacientes con urticaria y los mismos controles sanos. *Cohen*⁶⁵ encontró que los pacientes con urticaria tenían una mayor *releasability* (medida por la menor concentración de codeína que producía una suma de diámetros igual o mayor de 5 mm) que los pacientes atópicos y controles sanos. Dicho autor utilizó un número similar de pacientes en cada grupo, pero la técnica de la prueba cutánea fue la intradermorreacción, que como es sabido es más sensible que el prick³⁵. Quizá si se hubiera usado la intradermorreacción o aumentando el número de pacientes de cada grupo hubiésemos podido detectar esas diferencias entre los pacientes de los diferentes grupos. Sin embargo no se utilizó la intradermorreacción en este estudio debido a que en un estudio piloto previo, cuando utilizábamos la histamina en I.D. en varias concentraciones se producían unos habones dolorosos que duraban varias horas. No obstante *Keffer*¹⁵⁴ usando I.D. con morfina no encontró diferencias en las áreas de habón y eritema producidos entre pacientes con **AI-G** y controles sanos, usando también un número similar de pacientes.

VI.8.2.3. RESPUESTA CUTÁNEA A LA CODEÍNA EN PACIENTES CON AI-A

Los grupos con **AI-A** y urticaria tuvieron un comportamiento muy similar. Ambos grupos tuvieron respuestas cutáneas a la codeína mayores que la de los pacientes atópicos ($p=0,017$ y $p=0,04$ respectivamente) y no diferentes a la de los controles sanos ($p=0,12$ y $p=0,19$). No hubo diferencias entre ellos, es decir entre pacientes con **AI-A** y urticaria ($p=0,14$) (figura 32 y 33). Sin embargo cuando se retiró del grupo **AI-G** los pacientes con urticaria, hubo diferencias significativas entre pacientes con **AI-G** y urticaria ($p=0,048$), pero no entre **AI-G** y **AI-A** ($p=0,81$) (figura 30 y 31).

La no existencia de diferencias entre urticaria y **AI-A** en la reactividad a la codeína, junto con las pocas diferencias clínicas encontradas entre pacientes con

AI-A, sugieren que probablemente ambos grupos están formados por pacientes muy similares, lo que está en conexión con los datos clínico-epidemiológicos (asociación de urticaria a **AI-A**) y la respuesta similar a la histamina en ambos grupos.

El que los pacientes con **AI-G**, cuando se controla la variable urticaria, sean diferentes a los pacientes con urticaria, pero no con los pacientes con **AI-A**, parece contradictorio, y no parece que esté influido por el número de pacientes utilizados (16 para urticaria y 10 para **AI-A**) ya que la *p* fue muy grande (0,81) para el análisis de las rectas de **AI-A** y **AI-G**. Podría estar relacionado con el diferente reparto de urticaria aguda entre los pacientes con **AI-A** y urticaria. Mientras que entre los pacientes con **AI-A** existía un 57,1% de urticaria aguda, entre los pacientes con urticaria este porcentaje bajó al 20%. Por otra parte los pacientes con urticaria crónica activa muestran mayor liberación de histamina que los pacientes con urticaria crónica en remisión (al menos 6 meses sin lesiones) y que controles sanos. Por tanto el aumento de la *releasability* de los mastocitos que se produce en la urticaria puede ser transitorio ¹⁴². Si asumimos que los pacientes con urticaria aguda tienen mayores fases de remisión que la de los pacientes con urticaria crónica, cualquier disminución debida a que la urticaria esté en fase quiescente pueda explicar que haya diferencias entre **AI-G** y urticaria, pero no entre **AI-G** y **AI-A**.

Resumiendo, una vez controlada la variable urticaria, los pacientes con **AI-G** muestran una mayor *releasability* a la codeína, que los pacientes atópicos, pero no con los sanos. Esta *hiperreleasability* de los mastocitos puede estar relacionado con el incremento de la prevalencia entre los casos de **AI-G** de enfermedades que tienen un aumento de *releasability* de mastocitos o basófilos como la alergia alimentaria, la **anafilaxia** por ejercicio postprandial o la urticaria idiopática.

Por otra parte los pacientes con **AI-A** y pacientes con urticaria tuvieron respuestas muy similares en la respuesta a la codeína, lo que sugiere junto a los hallazgos clínico-epidemiológicos y la respuesta a la histamina, que puedan tratarse de enfermedades idénticas o al menos muy relacionadas en su patogenia.

En este estudio no hemos encontrado diferencias en la *releasability* a la codeína entre pacientes con **AI-A** y **AI-G**.

VII.CONCLUSIONES

1. En nuestra serie de 174 pacientes con **anafilaxia** de cualquier causa, el 22,9% tuvieron episodios de **anafilaxia** de causa no explicada o **idiopática**, que es muy similar a la prevalencia dada por la mayoría de los autores que han publicado sobre series de **anafilaxia**.
2. Aunque la **AI** puede afectar a cualquier edad, los pacientes, en nuestra serie como en las de otros grupos, tienden a ser jóvenes o en la edad media de la vida. Por otra parte, en la serie que presentamos, hubo un predominio de mujeres, que llega casi al 70% de los casos. La duración de la enfermedad varía ampliamente entre los diferentes pacientes (de 1 solo episodio a 300 meses de duración -25 años-, con una mediana de 24 meses). En algunos casos esporádicos la **AI** puede ser una enfermedad de muy frecuente aparición, aunque la gran mayoría de nuestros pacientes tuvieron un número infrecuente de episodios (el 78,8%). Aparte de la afectación cutánea, la afectación de vía respiratoria alta es la zona más afectada (82,7%).
3. Hay una tendencia a la mejoría del curso clínico de la enfermedad, con casi las tres cuartas partes de los enfermos (75,6%) en fase de remisión, con una tendencia al mantenimiento de la remisión en la mayoría de los pacientes que entran en ella (92,8%). Cuando se han usado esteroides, el curso clínico de la enfermedad, en nuestra serie, ha mejorado; aunque no puede descartarse que la mejoría se haya producido por la tendencia natural de la enfermedad a la mejoría.
4. En nuestra serie de **AI** hemos encontrado que la presencia de atopia se asocia con los pacientes con **AI-G**, mientras que la urticaria lo hace con **AI-A**.
5. Los pacientes con **AI** presentan una gran prevalencia de enfermedades atópicas (48%). Se encontró que la urticaria, la alergia alimentaria y la anafilaxia por ejercicio predisponen a tener **AI** entre los pacientes atópicos.
6. En nuestra serie de **AI** la presencia de urticaria y angioedema fue también alta (47,3%). Este porcentaje es mayor que la prevalencia y la prevalencia acumulada para urticaria descrita en la población general y en poblaciones seleccionadas. En nuestro estudio hemos encontrado que la alergia alimentaria, la **anafilaxia** de causa identificada y tener urticaria aguda y no crónica, predisponen a tener **AI** entre los pacientes que tienen urticaria.

7. Controlada la variable urticaria, los pacientes con **AI-G** muestran una mayor *releasability* a la codeína, que la de los pacientes atópicos, pero no diferente a la de controles sanos. Por otra parte los pacientes con **AI-A** y pacientes con urticaria tuvieron respuestas muy similares en la respuesta a la codeína, es decir un aumento de la respuesta a la codeína comparado con las respuestas de los pacientes atópicos, pero no con las respuestas de los sanos. En este estudio no hemos encontrado diferencias en la *releasability* a la codeína entre pacientes con **AI-A** y **AI-G**.
8. En nuestra población de **AI** la sensibilización a **AK**, determinada por IgE específica, no juega un papel importante, según se deduce de una prevalencia baja entre la misma (6,9%), así como de las características epidemiológicas de nuestros pacientes (atópicos y por debajo de los 40 años, frente a las características de los pacientes con **anafilaxia** por **AK** descritos como no atópicos y mayores de 40 años)..

En nuestra serie de **AI** solo 1 paciente con **AI-A** tuvo una respuesta positiva al suero autólogo, que probablemente corresponda a la presencia de un factor con capacidad de liberar histamina desde los mastocitos cutáneos, pero no de producir la misma liberación en basófilos. Es posible que un pequeño número de pacientes con **AI** la causa de los episodios de **anafilaxia** sea la presencia de un factor liberador de histamina presente en el suero de dichos pacientes

VIII.BIBLIOGRAFIA

1. **Aas K:** Heterogenety of bronchial asthma. *Allergy* **1981**;36:3-14.
2. **Agostoni A, Cicardi M.** Hereditary and acquired C1-inhibited deficiency : Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* **1992**;71 :206-15.
3. **Alam R, Grant J A.** Basophils: biology and functions and arway disease. En Busse W W, Holgate S T (edits). *Asthma and Rhinitis*. Boston: Blackwell Scientific Publications. **1995**:242-51.
4. **Alam R.** Chemokines in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* **1997**;99:273-7.
5. **Aldrich L B, Moattari A R, Vinik A I.** Distinguishing features of Idiopathic Flushing and Carcinoid syndrome. *Arch Intern Med* **1988**;148:2614-8.
6. **Alergologica. Factores Epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España.** Madrid. NILO Industria gráfica. 1995.
7. **Alonso A, Garcia MC, Boyano T et al.** Estudio de la frecuencia de sensibilización a *Anisakis* en niños (abstract). *Rev Esp Alergol e Inmunol Clin* **1996**;11 (S2):196.
8. **Akagi K, Townley R G.** Spontaneous histamine release and histamine content in normal sujetos and subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* **1989**;83:742-9.
9. **American Psychiatric Association.** DSM-III-R. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Editorial Masson, **1990** :313-20.
10. **Amornmam L, Bernard L, Kumar N, Bielorry L.** Anaphylaxis admissions to a university hospital (abstract.). *J Allergy Clin Immunol* **1992** ;89 :349
11. **Antony S J, Fisher R H.** Association of penicillin allergy with idiopathic ananphylaxis. *J Fam Pract* **1993**;37:499-502.

12. **Ardusso D D, Quirde S, Díez M L et al.** Hipersensibilidad inmediata al parásito del pescado *Anisakis simplex*. Estudio de reactividad cruzada. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1996;11:280-6.
13. **Armentía A, García G, Sánchez R, et al.** Reactividad cruzada entre alergenios de pólenes, alimentos e insectos : importancia de las glicoproteínas. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1996 ;11 :205-13.
14. **Armitage P, Berry G.** Estadística para la investigación biomédica. Ediciones Doyma, Barcelona, 1992.
15. **Atkins P C, von Allmen C, Valenzano M, Zweiman B.** The effects of gender on allergen-induced histamine release in ongoing allergic cutaneous reactions. J Allergy Clin Immunol 1993;91:1031-4.
16. **Atkinson J P, Waldmann T A, Stein S F, et al.** Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy. Studies in a sixth patient and a review of literature. Medicine (Baltimore) 1977;56:225-39.
17. **Audicana M, Fernández Corres L, Muñoz D, Fernández E, Navarro J A, del Pozo M D.** Recurrent anaphylaxis due to *Anisakis simplex* parasitizing sea-fish. J Allergy Clin Immunol 1995a;96 :558-60.
18. **Audicana M, Fernández de Corres L, Muñoz D et al.** *Anisakis simplex*: una nueva fuente de antígenos alimentarios. Estudio de sensibilización a otros parásitos del orden *Ascaridoidea*. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1995b;10:325-32.
19. **Austen K F.** Systemic Anaphylaxis in the human being. N Eng J Med 1974 ;291 :661-4.
20. **Austen K F, Metcalfe D D.** Anaphylactic Syndrome. En Frank M M, Austen K F, Claman H N, Unanue E R (eds). Samter's Immunologic Diseases (Fifth edition). Boston: Little, Brown and Company. 1995:1283-1291.
21. **Bacal E, Patterson R, Zeiss C.R.** Evaluation of severe (anaphylactic) episodes. Clin Allergy 1978;8:295-304.

22. Baldo B A, Fisher M M, Harle D G. Allergy to thiopentone. Clin Rev Allergy 1991 ;9 :295-308.
23. Barceló J M, de la Fuente J L, Torrecillas M et al. Sensibilización a *Anisakis simplex* en pruebas cutáneas en población alérgica. Resultados preliminares (abstract). Rev Esp Alergia e Inmunol Clin 1996;11 (S2):196-7.
24. Bedard P M, Brunet C, Pelletier G, Hébert J. Increased compound 48/80 induced local histamine release from nonlesional skin of patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1986;78:1121-5.
25. Biagini R, Bernstein D M, Klineciewicz S L, Mittman R, Bernstein I L, Heningsen G M. Evaluation of cutaneous responses and lung function from exposure to opiate compounds among ethical narcotics-manufacturing workers. J Allergy Clin Immunol 1992;89:108-18.
26. Birnbaum J, Vervloet D. Allergy to muscle relaxants. Clin Rev Allergy 1991 ;9 :281-94.
27. Blanca M, Perez E, García J et al. Anaphylaxis to amoxycillin but good tolerance for benzyl penicillin. Allergy 1988 ;43 :508-10.
28. Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world ?. Allergy 1995 ;50 :777-782.
29. Blanca M, García J, Vega J M, et al. Anaphylaxis to penicillins after non-therapeutic exposure: an immunological investigation. Clin Exp Allergy 1996;26:335-40.
30. Bochner B S, Lichtenstein L M. Anaphylaxis. N Eng J Med 1991;324:1785-90.
31. Bochner B S. Systemic anaphylaxis. En Lichtenstein L M, Fauci A S (eds). Current Therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology. Fourth Ed. St Louis: Mosby Year Book.1992:146-9.
32. Boonk W J, van Ketel W G. The role of penicillin in the pathogenesis of chronic urticaria. Br J Dermatol 1982;106:183-90.

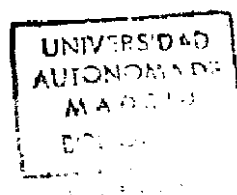
33. **Bosso J V, Schwartz L B, Stevenson D D.** Tryptase release during during aspirin-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* **1991** :88 :830-7.
34. **Bousquet J, Michel F B.** Allergy to formaldehyde and Ethylene-Oxide. *Clin Rev Allergy* **1991** ;9 :357-70.
35. **Bousquet J, Michel F B.** In vivo methods for study o allergy. Skin tests, techniques, and interpretation: En Middleton E, Reed CE, Ellis E, Adkinson NF, Yunginger JW (edits).*Allergy.Principles and practice* (4th Ed.).St Louis: Mosby **1993**:573-94.
36. **Boxer M, Greenberger P A, Patterson R.** Clinical summary and course of Idiopathic Anaphylaxis in 73 patients. *Arch Intern Med* **1987**:147:269-72.
37. **Bressler R B.** Pathohysiology of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clinics North Am* **1995**;15:659-77.
38. **Brighton W D, Topping M D, Henocq E.** Activity units for allergen extracts with appropriate methods. *Clin Allergy* **1979**;9:591- 6.
39. **Brunet C, Bedard P M, Hébert J.** Analysis of compound 48/80-induced skin histamine release and leukotriene production in chronic urticaria. *J Allergy clin Immunol* **1988**;82:398-402.
40. **Buendía E.** Estudio de sensibilización a *Anisakis*. En Memoria de Actividades 1995-1996 de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica. **1996** :78-83.
41. **Burks A W, Sampson H A, Buckley R H.** Anaphylatic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. *N Eng J Med* **1986**;314:560- 564.
42. **Burney P G J, Chinn S, Britton J R, Tattersfield A E, Papacosta A O.** What symptoms predict the bronchial response to histamine?. Evaluation in a community survey of the Bronchial Symtoms Questionnaire (1984) of the IUATLD. *Int J Epidemiol* **1989**;18:165-173.

43. **Burney P G J, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D.** The European Community respiratory health survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-60.
44. **Burney P, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Lucynska C and Lai E, on behalf of The European Community Respiratory Health Survey.** The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:314-22.
45. **Burr M L.** Introduction. En Burr M L (ed). *Epidemiology of Clinical Allergy. Monographs in allergy. Number 31.* Basel : Karger.1993a:1-8.
46. **Burr M L.** Epidemiology of Asthma. En Burr M L (ed). *Epidemiology of Clinical Allergy. Monographs in allergy. Number 31.* Basel : Karger.1993b: 80-102.
47. **Burrows B, Martínez F D, Halonen M, Barbee R A, Cline M G.** Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Eng J Med* 1989;320:271-7.
48. **Bush W H, Swanson D P.** Radiocontrast. *Immunol Allergy Clinics North Am* 1995;15 :597-612.
49. **Caloto M, Zapatero L, López P, Gómez M, Alcázar M, Martínez M I.** Estudio de sensibilización a *Anisakis simplex* en un grupo de niños con urticaria y/o angioedema (abstract). *Rev Esp Alergia e Inmunol Clin* 1996;11 (S2):218-9.
50. **Casale T B, Bowman S, Kaliner M.** Induction of human cutaneous mast cell degranulation by opiates and endogenous opioid peptides: Evidence for opiate and nonopiate receptor participation. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:775-81.
51. **Casolaro V, Spadaro G, Marone G.** Human basophil releasability. VI. Changes in basophil releasability in patients with allergic rhinitis or bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1108-11.
52. **Castellano A, Cabrera M, Martínez-Cócerca C et al.** Sensibilización a *Anisakis* en pacientes con urticaria crónica (abstract). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996;11 (S2):219-20.

53. **Cavanah D.K., Casale T.B.** Histamine. En Kaliner M.A., Metcalfe D.D. (eds). The mast cell in health and disease. New York: Marcel Dekker, Inc. 1993:321-39.
54. **Charlesworth E N, Kagey-Sobotka A, Schleimer R P, Norman P S, Lichtenstein L M.** Prednisone inhibits the appearance of inflammatory mediators and the influx of eosinophils and basophils associated with the cutaneous late-phase response to allergens. *J Immunol* 1991;146:671-6.
55. **Charlesworth E N.** The Spectrum of Urticaria. All that urticates may not be urticaria. *Immunol Allergy Clinics North Am* 1995;15:641-57.
56. **Charpin D, Pradal M, Vervloet D.** Risk factors for allergic or pseudoallergic reactions in the perioperative period. *Clin Rev Allergy* 1991 ;9 :259-68.
57. **Choy A C, Patterson R, Patterson D R et al.** Undifferentiated somatoform idiopathic anaphylaxis: nonorganic symptoms mimicking idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:893-900-
58. **Church M K, Levi-Schaffer.** The human mast cell. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:155-60.
59. **Cicardi M, Gardinali M, Bisiani G, Rosti A, Allavena P, Agostoni A.** The systemic capillary leak syndrome: Appearance of Interleukin-2-receptor-positive cells during attacks. *Ann Intern Med* 1990;113:475-7.
60. **Cicardi M, Beti E, Caputo C, Radice F, Gardinali M, Agostini A.** Idiopathic capillary leak syndrome: Evidence of CD8-positive lymphocytes surrounding damaged endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:417-9.
61. **Cielsiewicz G, Dahinden C.** Citoquinas en la regulación de las funciones efectoras de basófilos. *Allergy Asthma Proc (Ed. española)* 1996 ;10 :12-5.
62. **Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bédard P M, Hébert J.** Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:132-7.
63. **Cogen F, Greipp P.** Capillary leak syndrome presenting as idiopathic anaphylaxis (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:367.

- 64. Cohan V L, Undem B J, Fox C C, Adkinson N F, Lichtenstein I M, Schleimer R P.** Dexamethasone does not inhibit the release of mediators from human mast cells residing in airway, intestine or skin. *Am Rev Respir Dis* **1989** ;140 :951-4.
- 65. Cohen R W, Rosenstreich M D.** Discrimination between urticaria-prone and other allergic patients by intradermal skin testing with codeine. *J Allergy Clin Immunol* **1986**;77:802-7.
- 66. Conley M E, Stiehm E R.** Immunodeficiency disorders: general considerations. En Stiehm E R (ed). *Immunologic disorders in infants & children* (Forth ed). Philadelphia: W B Saunders Company. **1996**:201-52.
- 67. Costa J J, Parris R B, Metcalfe D D.** Mast cell cytokines. En Kaliner M.A., Metcalfe D.D. (eds). *The mast cell in health and disease*. New York: Marcel Dekker, Inc. **1993**:443-466.
- 68. Cunliffe W J, Savin J A.** La piel y el sistema nervioso. En Rook A, Wilkinson D S, Ebling F G J, Champion R H, Burton J L (eds). *Tratado de Dermatología*. Barcelona. Ediciones Doyma. **1989**;2409-2428.
- 69. DeJarnatt A C, Grant J A.** Basic mechanisms of anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* **1992** ;12 :501-15.
- 70. Denburg J A, Telizyn S, Belda A, Dolovich J, Bienenstock J.** Increased numbers of circulating basophil progenitors in atopic patients. *J Allergy Clin Immunol* **1985**;76:466-72.
- 71. DeSwaarte D.** Drug Allergy. En Patterson R, Grammer L C, Greenberger P A. Zeiss C R (eds). *Allergic Diseases. Diagnosis and management* (Forth edition). Philadelphia: J B Lippincott Company **1993**:395-552.
- 72. Dewdney J M, Edwards R G.** Penicillin hypersensitivity- is milk a significant hazard?: *J Royal Society Medicine* **1984**;77:866-77.
- 73. Ditto A M, Patterson R, Harris K E, Miller M A.** Idiopathic Anaphylaxis: A series of 325 cases (abstract). *J Allergy Clin Immunol* **1995**;95:367.

74. **Ditto A M, Harris K E, Krasnick J, Miller M A, Patterson R.** Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:285-91.
75. **Douglas D M, Sukenick E, Andrade P, Brown J S.** Biphasic systemic anaphylaxis: An inpatient and outpatient study. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:977-85.
76. **Droder R M, Kyle R A, Greipp P R.** Control of systemic capillary leak syndrome with aminophylline and terbutaline. *Am J Med* 1992;92:523-6.
77. **Du Buske L M, Ling C J, Sheffer A L.** Special problems rearding allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 1992 ;12 :145-75.
78. **Dykewicz M S, Blaser M, Evans R, Patterson R.** Pediatric Idiopathic Anaphylaxis: a report of three cases with recommendations for evaluation and management. *Pediatr Asthma, Allergy Immunol* 1990a;4:217-23.
79. **Dykewicz M S, Patterson R, Wiggins C A.** Idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ;85 :529-30.
80. **Dykewicz M S, Wong S, Patterrson R, Harris K E.** Evaluation of ketotifen in corticosteroid-dependent idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy* 1990c;65:406-10.
81. **Egret.** Reference manual (Revisión 3). Statistics and epidemiology research Corporation and Cytel Software Corporation. 1992.
82. **Elices A, Rodríguez M, Gaspar Mª J, Rosales Mª J , Laso Mª T.** Anafilaxia de origen pseudoalimentario (abstract). *Rev Esp Alergia e Immunol Clin* 1996;11 (S2):220-1.
83. **Enander I, Matsson P, Nystrand J et al.** A new radioimmunoassay for human mast cell tryptase using monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 1991 ;138 :39-46.
84. **Engleberg N C, Morris G, Lewis J, McMillan J P, Pollard R A, Blake P A.** Cigatera fish poisoning: A major common-source outbreak in the U.S. Virgin Islands. *Ann Intern Med* 1983;98:336-7.



85. **Eon B, Papazian L, Gourin F.** Management of anaphylactic and anaphylactoid reactions during anesthesia. *Clin Rev Allergy* 1991 ;9 :415-29.
86. **Erickson J R, Dunagan W L.** Antimicrobianos. En Ewald G A, Makenzie G P (eds.). *Manual de Terapéutica Médica* (9ª Ed. española). Barcelona: Masson-Little Brown, 1996:329-50.
87. **Evans III R.** Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. En Middleton Jr E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson A F, Yunginger J W, Busse W W (eds). *ALLERGY. PRINCIPLES AND PRACTICE* (4th Ed). St Louis : Mosby Year Book, 1993:1109-1136.
88. **Fernández M.** Alergia a frutas y polinosis. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996 ;11 :15-28.
89. **Fernández S, Muñoz C, Barceló M, Negro M A, García J J.** Monosensibilización a proteínas de *Anisakis simplex* en pacientes con urticaria-angioedema recidivante idiopática (abstract). *Rev Esp Alergia e Inmunol Clin* 1996;11 (S2):199.
90. **Fernández de Corres L, Audicana M, del Pozo M D, et al.** *Anisakis simplex* induces not only anisakiasis: report on 28 cases of allergy caused by this nematode. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:315-9.
91. **Ferran MA.** SPSS para Windows. Programación y análisis estadístico. Madrid: McGraw-Hill 1996.
92. **Fiebiger E, Maurer D, Holub H et al.** Serum IgG autoantibodies directed against the α -chain de Fc ϵ IR: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients. *J Clin Invest* 1995
93. **Finn Jr A F.** Chronic urticaria and anaphylaxis- Idiopathic or autoimmune?. *Allergy Clin Immunol Intern* 1997;9:88-90.
94. **Frank M M, Gelfand J A, Atkinson J P.** Hereditary angioedema : The clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976;84 :540-93.

95. **Fraser R S, Peter Paré J A, Fraser R G, Paré P D.** Infectious disease of the lungs. En Fraser R S, Peter Paré J A, Fraser R G, Paré P D (eds). Synopses of diseases of the chest. (2d ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Company 1994:287-391.
96. **Friedman B S, Steinberg S H, Meggs W, Kaliner M A, Frieri M, Metcalfe D D.** Analysis of plasma histamine levels inpatients with mast cell disorders. Am J Med 1989;87:649-54
97. **Friedman B S, Germano P, Milette J, Metcalfe D D.** A clinicopathologic study of ten patients with recurrent unexplained flushing. J Allergy Clin Immunol 1994;93:53-60.
98. **García M, Moneo I, Audicana M T et al.** The use of IgE immunoblotting as a diagnostic tool in *Anisakis simplex* allergy. J Allergy Clin Immunol 1997;99:497-501.
99. **Garriga M M, Friedman M M, Metcalfe D D.** A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cells disorders. J Allergy Clin Immunol 1988;82:425-432.
100. **Gelfand J A, Boss G R, Conley C L, Reinhart R, Frank M M.** Acquired C1 esterase inhibitor deficiency and angioedema : A Review. Medicine 1979;58:321-8.
101. **Gibson P G, Dolovich J, Girgis-Gabardo A, Morris M M, Anderson M, Hargreave F E, Denburg J A.** The inflmatory response in asthma exacerbation: changes in circulating eosinophils, basophils and their progenitors. Clin Exp Allergy 1990;20:661-8.
102. **Gibson P G, Mannig P J, O'Byrne P M, et al .** Allergen-induced asthmatic responses: relationship between increases in arway responsiviness and increases in circulating eosinophils, basophils and their progenitors. Am Rev Respir Dis 1991;143:331-5.
103. **Goldsobel A B, Rhor A S, Siegel S C, et al.** Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1986;78:867-73.

- 104. Golub E S, Green D R.** The nature of antigens. En Golub E S, Green D R (eds). Immunology. A synthesis (2th Edition). Sunderland (Massachusetts) : Sinauer Associates, Inc. Publishers **1991** :21-41.
- 105. Gómez A, Merchante E, Moreno J C, Fente P C, Izquierdo R.** Parasitación por nematodos de la familia anisakidae en pescados comercializados en el Municipio de Madrid. Laboratorio Municipal de Madrid **1990**.
- 106. Goodman D L, O'Connell M A, Sklarew P R.** Vocal cord dysfuntion presenting as anaphylaxis (abstract). J Allergy Clin Immunol **1991** :87 :278
- 107. Gozalo Reques F.** Reacciones alérgicas y tóxicas por insectos y parásitos. En Senent C J, Gozalo F (eds.). ALERGOLOGIA. PREGRADO. Madrid: LUZAN S. S.A. DE CIENCIAS, **1985**:497-510.
- 108. Gracia M T, López M P, Baeza m L, Caloto M, Tornero P, Rubio M.** Urticaria crónica y urticaria aguda recidivante: Prevalencia de infestación y/o sensibilización a parásitos (abstract). Rev Esp Alergol Inmunol Clin **1996**;11 (S2):219.
- 109. Grammer L C, Ricketti A J, Schafer M F, Patterson R.** Chymopapain allergy : case reporrts and identification of patients at risk for chymopapain anaphylaxis. Clin Orthop **1984** ;188 :139-43.
- 110. Grammer L, Shaughnessy M A, Patterson B F, Patterson R.** Characterization of an antigen in acute anaphylatic dyalysis reactions : Ethylene oxide-altered human serum albumine. J Allergy Clin Immunol **1985** ;76 :670-5.
- 111. Grammer L C, Patterson R.** IgE against Ethylene oxode-altered human serum albumin (ETO-HSA) as an etiologic agent in allergic reactions of hemodyalisis patients. Artif Organs **1987** ;11 :97-9.
- 112. Granady L C, Slater J E.** The history and diagnosis of latex allergy. Immunol Allergy Clin North Am **1995** ;15 :21-9.
- 113. Grant A J, Alam R, Let Brown M A.** Histamine releasing factors and inhibitors: historical perspectives and possible implications in human illness. J Allergy Clin Immunol **1991**;88:683-93.

114. **Grattan C E H, Wallington T B, Warin R P, Kennedy C T C, Bradfield J W.** A serological mediator in chronic idiopathic urticaria- a clinical. immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* **1986**;114:583-90.
115. **Grattan C E H, Hamon C G B, Cowan M A, Leeming R J.** Preliminary identification of a low molecular weight serological mediator in chronic idiopathic urticaria. *British J Dermatol* **1988**;119:179-84.
116. **Grattan C E H, Francis D M, Hide M, Greaves M W.** Detection of circulating histamine release autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* **1991**;21:695-704.
117. **Grattan C E H, Francis D M, Slater N G P, Barlow R J, Greaves M W.** Plasmapheresis for severe, unremitting. chronic urticaria. *Lancet* **1992**;339:1078-80.
118. **Greaves M W.** Chronic urticaria. *N Eng J Med* **1995**;332:1767-72.
119. **Greaves M W.** Chronic urticaria: alternatives therapies and novel mechanisms. Interest Section simposia. 52nd Annual conference. March 15- March 20, **1996**. New Orleans. Louisiana.89-92.
120. **Greenberger P A.** Life-threatening idiopathic anaphylaxis associated with hyperimmunoglobulinemia E. *Am J Med* **1984**;76:553-6.
121. **Greenberger P A, Boser M B, Patterson R et al.** Cutaneous vascular reactions to leukotriene D₄, platelet activatin factor an histamine in patients with idiopathic anaphylaxis and chronic urticaria (abstract). *Clin Res* **1986**;24:940.
122. **Greenberger P A.** Idiopathic Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clinics North Am* **1992**;12:571-583.
123. **Gruchalla R S, Sullinvan T J.** Detection of human IgE to sulfametoazole by skin testing with sulfamethoxazolyl-poly-tyrosine. *J Allergy Clin Immunol* **1991** ;88 :784-92.
124. **Guía practica para la interpretación del hemograma en la practica médica de los sistemas Technicon H3, 1996.**

125. **Haanthela T, Suonemi I, Jaakonmäki I, Björkstén F.** Relationship between serum IgE concentration and occurrence of immediate skin test reactions and allergic disorders in young people. *Allergy* **1982**;37:597-602.
126. **Halmiton R G, Adkinson Jr N F.** Serologic assays for antigens antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am* **1994** ;14 :351-370.
127. **Hartmann K, Beiglböck F, Czarnetzki B, Zurberbier T.** Effect of CC chemkines on mediator release from human skin mast cells and basophils. *Int Arch Allergy Immunol* **1995**;108:224-30.
128. **Hendrix S, Sale S, Zeiss R, Utley J, Patterson R.** Factitious hymenoptera allergic emergency: A report of new variant of Munchausen's syndrome. *J Allergy Clin Immunol* **1981**;67:8-13.
129. **Hernandez M^a D, Moral A, Senent C J.** Anafilaxia. En Basomba A, Conde J, Cortada J M, Losada E, Rubio M, Rodríguez J (eds). *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica* (vol VII). Madrid. Luzán 5, S.A. Ediciones (**1992**) :385-408.
130. **Hermann K, Ring J.** Changes in angiotensin peptides in plasma and urine in patients with anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* **1992**;99:446-8.
131. **Hermann K, Ring J.** The renin angiotensin system and hymenoptera venom anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* **1993**;23:762-9.
132. **Herrera A M, de Shazo R D.** Current concepts in anaphylaxis. Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Immunol Allergy Clinics North Am* **1992**;12:517-34.
133. **Hide M, Francis D M, Grattan C E H, Hakimi J, Kochan J P, Greaves M W.** Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Eng J Med* **1993**;329:1599-604.
134. **Hide M, Francis D M, Grattan C E H, Barr R M, Winkelmann R K, Greaves M W.** The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: new evidence suggests an auto-immune basis and implications for treatment. *Clinical and Experimental Allergy* **1994**;24:624-7.

135. **Holgate S T, Robinson C, Church M K.** Mediators of immediate hypersensitivity. En Middleton Jr E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson A F, Yunginger J W, Busse W W (eds). **ALLERGY. PRINCIPLES AND PRACTICE** (4th Ed). St Louis : Mosby Year Book. **1993**:267-301.
136. **Horan R F, Sheffer A L.** Exercise induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clinics North Am* **1992**;12:559-69.
137. **Hughes J M, Merson M H.** Fish and shellfish poisoning. *N Eng J Med* **1976** ;295 :1117-20.
138. **Igea J M, Fernández M, Lázaro M.** Reacciones pseudoalérgicas durante la anestesia general. *Rev Esp Alergia Inmunol Clin* **1997**;12:139-54.
139. **International Asthma Management Program.** International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. *Allergy* **1992**;47 S 13:1-62.
140. **Irani A M.** Ocular mast cells and mediators. *Immunol Allergy Clin North Am* **1997**;17:1-18.
141. **Izhizaka T.** Mechanisms of IgE mediated hypersensitivity. En En Middleton Jr E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson A F, Yunginger (eds). **ALLERGY. PRINCIPLES AND PRACTICE** (Third Ed). St Louis : Mosby **1988** :71-93.
142. **Jacques P, Lavoie A, Bédard P M, Brunet Ch, Hébert J.** Chronic idiopathic urticaria: Profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy clin Immunol* **1992**;89:1139-43.
143. **Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P.** The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy* **1995**;25:1083-91.
144. **Jarvis D, Burney P.** Epidemiology of atopy and atopic disease. En Kay A B (ed). *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Science. **1997**:1208-24.
145. **Jensen J J N, Kardinaal A F M, Huijbers G, Vlieg-Boerstra B J, martens B P, Ockhuizen T.** Prevalence of food allergy and intolerance in the adult dutch population. *J Allergy Clin Immunol* **1994**;93:446-56.

146. **Kamada A L, Szeffler S J.** Mechanisms of action of glucocorticoids in asthma and rhinitis. En Busse W W, Holgate S T (edits). *Asthma and Rhinitis*. Boston: Blackwell Scientific Publications. **1995**:1255-66.
147. **Kanny G, Fremont S, Talhouarne G, Nicolas J P, Moneret-Vautrin D A.** Anaphylaxis to mustard as a masked allergen "chicken dips". *Ann Allergy Asthma Immunol* **1995**;75-.340-2.
148. **Kaplan A P.** Urticaria.Characterizacion of two differnt pathogenic mechanisms. En Kaliner M.A., Metcalfe D.D. (edits). *The mast cell in health and disease*. New York: Marcel Dekker. Inc. **1993a**:627-637.
149. **Kaplan A P.** Urticaria and Angioedema. En Middleton Jr E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson A F, Yunginger J W, Busse W W (eds). *St Louis : ALLERGY. PRINCIPLES AND PRACTICE (4th Ed)*. Mosby Year Book St, **1993b**:1553-1580
150. **Kaplan A P, Kuna P, Reddigari S R.** Chemokines as allergic mediators relationship to histamine-releasing factors. *Allergy* **1994a**;49:495-501.
151. **Kaplan L M.** Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. En Isselbacher K J, Braunwald E, Wilson J D, Martin J B, Fauci A S, Kasper D L (eds). *Harrison's. Principles of Internal Medicine (13rd ed)*. New York: McGRAW-HILL, Inc, **1994b**:1535-42.
152. **Kasuya S, Hamano H, Izumi S.** Mackerel-induced urticaria and Anisakis. *Lancet* **1990**;335:665.
153. **Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K.** Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* **1990** ;175 :621-8.
154. **Keffer L M, Bressler R B, Kaliner M A, Metcalfe D D.** Analysis of wheal and flare reactions that follow the intradermal injection of histamine and morphyne in adults with recurrent, unexplained anaphylaxis and systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* **1989**;83:595-601.

155. **Kelly K J.** Management of the latex-allergic patient. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995;15:139-58.
156. **Kemp S F, Lockey R F, Wolf B, Lieberman P.** Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749-54.
157. **Kennard Ch D.** Evaluation and treatment of urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995;15:785-801.
158. **Kern F, Lichtenstein L M.** Defective histamine release in chronic urticaria. *J Clin Invest* 1976;57:1369-77.
159. **Khan D A, Yocum M W.** Clinical course of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994;73 :370-4.
160. **King S J, Miller H R P, Matis W L, Murphy H G.** Depletion de mucosal mast cell protease by corticosteroids: effect on intestinal anaphylaxis in the rat. *Proc Natl Acad Sci* 1985;82:1214-8.
161. **Kimura I, Moritani Y, Tanizaki Y.** Basophils in bronchial asthma with reference to reagin type allergy. *Clin Allergy* 1973;3:195-202.
162. **Kivity S, Sneh E, Greif J et al.** Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1988 ;81 :1155-8.
163. **Klein J S, Yocum M W.** Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:637-8.
164. **Klink M, Cline M G, Halonen M, Burrowa B.** Problems in defining normal limits for serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:440-4.
165. **Kollef M, Goodenberger D.** Medicina intensiva y urgencias médicas. En Ewald G A, McKenzie C R (eds). *Manual de Terapéutica médica (9ª ed española)*. Barcelona: Masson.Little, Brown, S.A., 1996:217-76.
166. **Kraft D, Roth A, Mischler P, Ebner H.** Specific and total serum IgE measurements in diagnosis of penicillin allergy. A long term follow-up study. *Clin Allergy* 1977;7:21-8.

- 167.Krasnick J, Patterson R, Meyers G.** A fatality from idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* **1996a** ;76 :103-8.
- 168.Krasnick J, Patterson R , Harris K E.** Idiopathic anaphylaxis: long-term follow-up, cost, and outlook. *Allergy* **1996b**;51:724-31.
- 169.Krause L B, Shuster S.** Enhanced wheal and flare response to histamine in chronic idiopathic urticaria. *Br J Clin Pharmacol* **1985** ;20 :486-8.
- 170.Kuna P, Kaplan A P.** Relación entre los factores liberadores de histamina y los factores inhibidores de liberación de histamina con el grupo quemoquinas de las citoquinas. *Allergy Asthma Proc* (ed española) **1996**;10:4-11.
- 171.Landsberg L, Young J B.** Pheochromocytoma. En Isselbacher K J, Braunwald E, Wilson J D, Martin J B, Fauci A S, Kasper D L (eds). *Harrison's. Principles of Internal Medicine* (13rd ed).New York: McGRAW-HILL, Inc. **1994**:1976-9.
- 172.Laxenaire M C, Moneret-Vautrin D A, Hummer-Sigiel M, Marcadella E.** Factores que favorecen y que agravan las reacciones anafilactoides. En Laxenaire M C, Moneret-Vautrin D A (eds). *Riesgo alérgico en anestesia y reanimación* (Ed. española). Barcelona. Ed. Masson: **1993**:42-51.
- 173.Leznoff A, Sussman G L.** Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: A study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* **1989**;84:66-71.
- 174.Lewis R A.** Mastocytosis. En Samter M, Talmage D W, Frank M M, Austen K F, Claman H N (eds.). *Immunological Diseases* (4th Ed). Boston. Little, Brown and Company:**1988**:1321-32.
- 175.Lieberman P, Taylor Jr W.** Recurrent idiopathic Anaphylaxis. *Arch Intern Med* **1979**;139:1032-4.
- 176.Lieberman P.** Anaphylactoid reactions to radiocontrast material. *Clin Rev Allergy* **1991** ;9 :319-38.

177. **Lieberman P, Wolff B.** Idiopathic anaphylaxis. En Lichtenstein L M, Fauci A (edits). *A Current Therapy in Immunology* (4th edition). St Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1992:150-1.
178. **Lieberman P L.** Office management of anaphylaxis. En *Food and Drug Reactions and anaphylaxis (FDRA): Controversies in anaphylaxis*. 50th Annual Meeting of The American Academy of Allergy and Immunology. Anaheim, California (USA). 1994: 23-43.
179. **Lin R Y, Erlich E R, Don P C.** Skin prick test responses to codeine, histamine and ragweed utilizing the Multitest™ device . *Ann Allergy* 1990;65:222-6.
180. **Lin R Y, Barnard M.** Skin testing with food, codeine, and histamine in exercise-induced anaphylaxis. *Ann Allergy* 1993;70:475-8.
181. **Lockey R F, Benedict I M, Turkeltaub P C, Bukantz A C.** Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987 ;79 :660-77.
182. **López R, Castell J.** Estudio de la tasa de parasitación por nematodos del genero *anisakis* en el pescado fresco de venta más frecuente en Castilla La Mancha. *Alimentaria* 1994;Septiembre:37-42.
183. **López M P, Baeza M L, Zubeldía J M, Matheu V, de Barrio M , Rubio M.** Prevalencia de sensibilización a *Anisakis simplex* en una consulta de Alergia (abstrac). *Rev Esp Alergia e Inmunol Clin* 1996;11 (S2):195-6.
184. **Lowman M A, Rees P H, Benyon R C, Church M K.** Human mast cell heterogeneity: histamine release from mast cell dispersed from skin, lung, adenoids, tonsils, and colon in response to IgE-dependent and non-immunologic stimuli. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:590-7.
185. **Marcos M, Juste S, Alonso L et al.** Sensibilización a *Anisakis simplex*: nuestra experiencia. Características clínicas y evolución (abstract). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996;11 (S2):199-200.
186. **Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mazarella B.** Nonspecific Histamine-releasing properties of general anesthetic drugs. *Clin Rev Allergy* 1991 ;9 :269-80.

187. **Marone G, Spadaro G, Patella V, Genovese A.** The clinical relevance of basophil releasability. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1293-1302.
188. **Marone G, Patella V, Crescenzo G, Genovese A, Adt M.** Human heart mast cells in anaphylaxis and cardiovascular disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:72-5.
189. **Marquardt D L, Wasserman S I.** Anaphylaxis. En Middleton Jr E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson A F, Yunginger J W, Busse W W (eds). *ALLERGY. PRINCIPLES AND PRACTICE* (4th Ed). St Louis : Mosby Year Book 1993:1525-1536.
190. **Martin U, Romer D.** The pharmacologic properties of a new, orally active antianaphylatic compound: ketotifen, a benzocycloheptathiophene. *Drug Res* 1978;28:770-82.
191. **Martin S, Cuesta P, Rico P, Cortés C.** A computer program based on parallel line assay for analysis of skin tests. *Allergy* 1997; 52:97-100.
192. **Martínez A, Bermejo S, Gutiérrez J.** Shock. en Carnevali D, Medina P, Pastor C, Sánchez M D, Satué J A. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica* (3ª Ed.). Madrid: Egraf, S.A. 1994;103-14.
193. **Martínez C, Subiza J.** *Alergológica Centro (Resultados regionales)*. Madrid : NILO Industria gráfica 1994.
194. **Masood D, Brown J E, Patterson R, Greenberger P A, Berkowitz L.** Recurrent anaphylaxis due to unrecognized latex hypersensitivity in two healthcare professionals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:311-3.
195. **Matheu V, Gracia M T, Baeza M L, Zubeldía J M, Sierra Z, Rubio M.** Incidencia de IgE específica frente a *Anisakis simplex* y *Ascaris lumbricoides* en población normal y atópica (abstract). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996;11 (S2):197-8.

196. **Maxwell D L, Atkinson B A, Spur BW, Lessof M H , Lee T H.** Skin response to intradermal histamine and leukotrienes C4, D4 and E4 in patients with chronic idiopathic urticaria and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* **1990**;86:759-65.
197. **May C D.** High spontaneous release of histamine in vitro from leukocytes of persons hypersensitive to food. *J Allergy Clin Immunol* **1976**;58:432-7.
198. **May C D, Remigio L.** Observations on high spontaneous release of histamine from leukocytes in vivo. *Clin Allergy* **1982**;12:229-41.
199. **Mazzi G, Govoni M, Raineri A, Santarossa L, de Roia D, Orazi B M.** A severe anaphylactoid reaction during cascade filtration in a patient receiving ACE inhibitors. *Transfus Sci* **1994**;15:79-82.
200. **McBride P, Bradley D, Kaliner M.** Evaluation of a radioimmunoassay for histamine measurements in biologic fluids. *J Allergy Clin Immunol* **1988**;82:638-46.
201. **McBride P, Jacobs R, Bradley D, Kaliner M.** Use of plasma histamine levels to monitor cutaneous mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* **1989**;83:374-80.
202. **McGrath K G.** Anaphylaxis. En Patterson R, Grammer L C, Greenberger P A. Zeiss C R (eds). *Allergic Diseases* (4th edition). Philadelphia: J B. Lippincott Company. **1993**:587-610.
203. **McGuigan J E.** Peptic ulcer and gastritis. En Isselbacher K J, Braunwald E. Wilson J D, Martin J B, Fauci A S, Kasper D L (eds). *Harrison's. Principles of Internal Medicine* (13rd ed). New York: McGRAW-HILL, Inc, **1994**:1363-82.
204. **Meggs W G, Pescovitz O H, Metcalfe D et al.** Progesterone sensitivity as a cause of recurrent anaphylaxis. *N Eng J Med* **1984**;311:1236-8.
205. **Meggs W J, Atkins F M, Wright R, Fishman M, Kaliner M A, Metcalfe D D.** Failure of sulfites to produce clinical responses in patients with systemic mastocytosis or recurrent anaphylaxis: results of a single-blind study. *J Allergy Clin Immunol* **1985**;76:840-6.

206. **Metcalf D D.** Food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* **1984**;73:749-62.
207. **Metlcafe D D.** Mastocytosis. En Middleton E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson N F, Yunginger J W, Yunginger J W. (edits). *Allergy. Principles and Practice* (4th edition). St Louis: Mosby-Year Book Inc. **1993**:1537-1551
208. **Metlcafe D D, Austen K F.** Mastocytosis. En Frank M M, Austen K F, Claman H N, Unanue E R (edits). *Samter's Immunologic Diseases* (Fifth edition). Boston: Little, Brown and Company. **1995**:599-606.
209. **Moneo I, Puente S, Sánchez Agudo et al.** Estudio de la liberación de histamina en sujetos normales, atópicos y parasitados. *Inmunología* **1993**;12:54-8.
210. **Moneo I, Audicana M T, Alday E, Curiel G, del Pozo M D, García M.** Periodate treatment of *Anisakis simplex* allergens. *Allergy* **1997**;52:565-9.
211. **Moneret-Vautrin D A, Laxenaire M C.** Anaphylatic and anaphylactoid reactions. *Clin Rev Allergy* **1991** ;9 :249-58.
212. **Montoro A, Perteguer M J, Chivato R, Laguna C, Cuellar C.** Acute recidivant urticaria caused by *anisakis simplex* (abstract). *Allergy* **1996**;51:27.
213. **Morel A M, Delaage M A.** Immunoanalysis of histamine through a novel chemical derivatization. *J Allergy Clin Immunol* **1988**;82:646-54.
214. **Mueller H L.** Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* **1966**;3:331-3.
215. **Muñoz M, San Martín M, Ornia N, Ortega N, Pascual C, Martín Esteban M.** Incidencia de IgE específica frente *anisakis simplex* y *Ascaris Lumbricoides* en población normal y atópica (abstract). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* **1996**;11:197-8.
216. **Naclerio R M, Proud R M, Togias A G et al.** Basophils influx occur after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. *J Allegy Clin Immunol* **1985**;313:65-70.

217. **Naclerio R M, Norman P S, Fish J E.** In vivo methods for the study of Allergy. En Middleton E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson N F, Yunginger J W, Yunginger J W, (edits). Allergy. Principles and Practice (4th edition). St Louis: Mosby-Year Book Inc. 1993:595-627.
218. **Navarro C, Garcia-Bragado F, Lima J, Fernandez J M.** muscle biopsy findings in systemic capillary leak syndrome. Hum Pathol 1990;21:297-301.
219. **Niimi N, Francis D M, Kermani F.** Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. J Invest Dermatol 1996;106:1001-6.
220. **Nilsson G, Metcalfe D D.** Aspectos contemporaneos de la biología del mastocito. Allergy Asthma Proc (ed española) 1996;10:3-7.
221. **Nolte H.** El papel de los mastocitos y basófilos en la inmunorregulación. Allergy Asthma Proc (Ed. española) 1996 ;10 :16-20.
222. **Nutman T B, Weller P F.** Cestodes.En Isselbacher K J, Braunwald E, Wilson J D, Martin J B, Fauci A S, Kasper D L (eds).Harrison's. Principles of Internal Medicine (13rd ed). New York: McGRAW-HILL, Inc, 1994:931-4.
223. **O'Hollaren M T.** Dyspnea originating from the larynx. Immunol Allergy Clin North Am 1996 ;16 :69-78.
224. **Olalde S, Fernández L, Rodriguez J.** Anafilaxia idiopática: presentación de 4 casos. Rev Clin Esp 1989;184:305-6.
225. **Olds G R.** Infecciones causadas por helmintos. En Stein J H (ed.). Medicina Interna (3ª edición española). Barcelona: Salvat Editores S.A, 1991:1597-1611.
226. **Olson R, Karpink M H, Shelanki S, Atkins P C, Zweiman B.** Skin reactivity to codeine and histamine during prolonged corticosteroid therapy. J Allergy Clin Immunol 1990;86:153-9.
227. **Oltvai Z N, Wong E C C, Atkinson J P, Tung K S K.** C1 inhibitor deficiency : Molecular and immunological basis of hereditary and acquired angioedema.Lab Invest 1991;65:381-8.

228. **Orange R P, Donski G J.** Anaphylaxis. En Middleton E Jr, Reed C E ; Ellis E F (eds). Allergy : Principles and Practice. St Louis : Mosby. **1978** :564-84.
229. **Omenaas E, Bakke P, Elsayed E, Hanoa R, Gulsvik A.** Total and specific IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors. Clin Exp Allergy **1994**;24:530-9.
230. **Orfan N A, Patterson R, Dykewicz M S.** Severe angioedema related to ACE inhibitors in patients with a history of idiopathic anaphylaxis. JAMA **1990**;264:1287-9.
231. **Orfan N A, Stoloff R S, Harris K E, Patterson R.** Idiopathic Anaphylaxis: Total experience with 225 patients. NER Allergy Proc **1992**;13:35-43
232. **Ormerod A D, Reid T M S, Main R A.** Penicillin in milk- its importance in urticaria. Clin Allergy **1987**;17:229-34.
233. **Ortolani C, Ispano M, Pastorello E A et al.** Comparison of results of skin prick tests (with fresh food and commercial extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. J Allergy Clin Immunol **1989**;83:683-90.
234. **Ownby D R.** Clinical significance of IgE. En Middleton Jr E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson A F, Yunginger J W, Busse W W (eds). ALLERGY. PRINCIPLES AND PRACTICE (4th Ed). St Louis : Mosby Year Book, **1993**:1059-1076.
235. **Ownby D R.** Manifestations of latex allergy. Immunol Allergy Clin North Am **1995**;15:31-44.
236. **Pascual C, Crespo J F, San-Martín M S et al.** Sensitization to anisakis in patients allergic to arthropods (abstract). Allergy **1996**;51 (S 31): 29.
237. **Pascual C, Crespo J F, San Martín S et al.** Cross-reactivity between IgE binding proteins from *Anisakis*, German cockroach, and chironomids. Allergy **1997**;52:514-20.
238. **Patterson R, Wong S, Dykewicz M S, Harris K E.** Malignant idiopathic anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol **1990**;85:86-8.

239. **Patterson R, Stoloff R, Greenberger P A, Grammer L C, Harris K E.** Algorithms for the diagnosis and management of idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy* 1993;71:40-4.
240. **Patterson R, Greenberger P A, Grammer L C, Zeiss C R, Harris K E, Shaughnessy B S.** Anafilaxia idiopática: teorías que se han sugerido sobre la patogenia y respuesta al tratamiento. *NER Allergy Proc (ed.española)* 1994;8:13-5.
241. **Patterson R, Clayton D E, Booth B B, Greenberger P A, Grammer L C, Harris K E.** Fatal and near fatal idiopathic anaphylaxis. *Allegy Proc* 1995a;16 :103-8.
242. **Patterson R, Hogan M B, Yarnold P R, Harris K E.** Idiopathic anaphylaxis. An attempt to estimate the incidence in the United States. *Arch Intern Med* 1995b;155:869-71.
243. **Patterson R, Lieberman P.** Idiopathic anaphylaxis : A purely internal reaction. *Hosp Pract (Off De)* ;1996 ;July 15 :47-66.
244. **Peláez A.** Alergia a picadura de himenópteros. En Basomba A, Conde J, Cortada J M, Losada E, Rubio M, Rodríguez J (eds). *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica (vol VII)*. Madrid. Luzán 5, S.A. Ediciones (1992) :409-432.
245. **Pereira J.** Algunos aspectos de la epidemiología y prevención de la anisakiasis. Junta de Castilla-León. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Valladolid 1992:23.
246. **Pertegguer M J, Chivato T, Montoro A, Cuellar C, Mateos J M, Laguna R.** Evolución de los niveles de IgE específica en pacientes diagnosticados de urticaria aguda recidivante por *A. simplex* (abstract). *Rev Esp Alergia e Inmunol Clin* 1996;11 (S2):218.
247. **Pettersen C, Slutkin G, Mills J.** Parasitic infections. En Murray J F, Nadel J A (eds). *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: W B Saunders Company 1988:950-85.

248. **Petersen L J, Mosbech H, Skov P S.** Allergen-induced histamine release in intact human skin in vivo assessed by skin microdialysis technique: Characterization of factors influencing histamine releasability. *J Allergy Clin Immunol* 1996;96:672-9.
249. **del Pozo M D, Moneo I, Fernández de Corres L et al.** Laboratory determinations in *Anisakis simplex* allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996a;97 :977-84.
250. **del Pozo M D, Díez J M, Fernández E, Audicana M, Muñoz D, Fernández de Corres L.** Prevalence of sensitization to *anisakis simplex* (a parasitizing fish nematode) (abstract). *Allergy* 1996b;51 (S 31) :53.
251. **del Pozo M D, Audicana M, Díez J M et al.** *Anisakis simplex*, a relevant etiologic factor in acute urticaria. *Allergy* 1997;52:576-89.
252. **Prenner B, Stevens J J.** Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy* 1976;37:180-2.
253. **Prieto J L.** Alergia a analgesicos. En Basomba A, Conde J, Cortada J M, Losada E, Rubio M, Rodríguez J (eds). *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica* (vol VII). Madrid. Luzán 5, S.A. Ediciones (1992) :265-91.
254. **Proud D.** Kinins and mast cell-related Diseases. En Kaliner M.A., Metcalfe D.D. (edits). *The mast cell in health and disease*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1993:415-441.
255. **Pumphrey RS; Stanworth SJ.** The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1364-70.
256. **Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T.** Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs : Results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ;98 :678-85.
257. **Randall B, Butts J, Halsey J F.** Elevated postmortem tryptase in the absence of anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1995 ;40 :208-11.

- 258.Reid M J, Lockey R F, Turkeltaub P C, Platts-Mills T A E.** Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* **1993** ;92 :6-15.
- 259.Reisman R E.** Insect Allergy. En Middleton E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson N F, Yunginger J W (edits). *Allergy. Principles and Practice* (Third edition).St. Louis: Mosby **1988**:1345-1364.
- 260.Ring J.** Anaphylactoid reactions to intravenous solutions used for volume substitution. *Clin Rev Allergy* **1991** ;9 :397-414.
- 261.Rhoades R B, Stafford C T, James F K .** Survey of fatal anaphylaxis reactions to imported fire ant sting. *J Allergy Clin Immunol* **1989** ;84 :159-62.
- 262.Riske F, Hakimi J, Mallamaci et al.** High affinity human IgE receptor (FcεRI): analysis of functional domains of the α-subunit with monoclonal antibodies. *J Biol Chem* **1991**;266:11245-51.
- 263.Rorsman H.** Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergologica* **1962** ;17 :168-84.
- 264.Rosai J, Carcangiu M L, DeLellis R A.** Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the thyroid gland (Third series). Bethesda : Armed Forces Institute of Pathology, 1992.
- 265.Rothman K J.** Epidemiología moderna. Madrid. Ediciones Díaz de Santos S.A. **1987**.
- 266.Rubio M^a, Zubeldía J M, Ortuño A.** Frecuencia de sensibilización a *Anisakis simplex* en shock anafiláctico y urticaria aguda (abstract). *Rev Esp Alergia e Immunol Clin* **1996**;11 (S2):220.
- 267.Ruddy S.** Complement. En Rose N R, Conway de Macario E, Fahey J L, Friedman H, Penn G M (eds). *Manual of Clinical Laboratory Immunology* (4th ed). Washington D.C.: American Society for Microbiology.**1992**:114-23.

- 268.Saavedra-Delgado A M P, Mathews K P, Mullenberg MI. Dose-response studies of suppression of whole blood histamine and basophils counts by prednisone. J Allergy Clin Immunol 1980;66:464-71.
- 269.Sackett D L, Haynes R B, Tugwell P. Epidemiología Clínica. Una ciencia básica para la Medicina Clínica. Ediciones Díaz de Santos. 1989.
- 270.Sale S R, Greenberger P A, Patterson R. Idiopathic anaphylactoid reactions. A clinical summary. JAMA 1981;246:2336-9.
- 271.Sampson H A, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenge in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1984;74:26-32.
- 272.Sampson H A. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 1988;82:718-26
- 273.Sampson H A, Broadbent K R, Bernhisel-Broadvent J. Spontaneous release of histamine from basophils and histamine-releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity. N Eng J Med 1989;321:228-32.
- 274.Sampson H A, Mendelson L, Rosen J P. Fatal and near-fatal anaphylactoc reactions to food in children and adolescents. N Eng J Med 1992 ;327 :380-4.
- 275.Sampson H A. Adverse reactions to foods. En Middleton Jr E, Reed Ch E. Ellis E F, Adkinson A F, Yunginger J W, Busse W W (eds). ALLERGY. PRINCIPLES AND PRACTICE (4th Ed). St Louis : Mosby Year Book, 1993:1661-86.
- 276.Sanz A, Quirce S, Diez M L et al. Alergia a *anisakis simplex*. Reactividad cruzada con otros parásitos (abstract). Rev Esp Alergia e Inmunol Clin 1996;11 (S2):198-9.
- 277.Saxon A, Beall G N, Rhor A S, Adelman D C. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Ann Intern Med 1987 ;107 :204-15.
- 278.Schäfer T, Ring J. Epidemiology of urticaria..En Burr M L (ed). Epidemiology of Clinical Allergy. Monographs in allergy number 31. Basel: Karger, 1993:48-60

279. **Sheffer A L.** Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:227-33.
280. **Schleimer R P, Lichtenstein L M, Gillespie E.** Inhibition of basophils histamine release by anti-inflammatory steroids. *Nature* 1981;292:454-5.
281. **Schleimer R P.** The mechanisms of antinflammatory steroid action in allergic diseases. *Am Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:381-12.
282. **Schleimer R P, Derse C P, Friedman B, et al.** Regulation of human basophils mediator release by cytokines. I. Interaction with antinflammatory steroids. *J Immunol* 1989;143:1310-7.
283. **Schleimer R P.** The effect of anti-inflammatory steroids on mast cells. En Kaliner M.A., Metcalfe D.D. (edits). *The mast cell in health and disease*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1993:483-511.
284. **Schroeder J T, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein L M.** The role of the basophil in allergic inflammation. *Allergy* 1995a;50:463-72.
285. **Schroeder J T, Kagey-Sobotka A, MacGlashan D W, Lichtenstein L M.** The interaction of cytokines with human basophils and mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1995b;107:79-81.
286. **Schwartz L.B., Yungiger J.W., Miller J., Eare H., Sullivan T.** Tryptase levels as an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Eng J Med* 1987;316:1622-6.
287. **Schwartz L.B., Yungiger J.W., Miller J., Bokhari R, Dull D.** Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989;83:1551-5.
288. **Schwartz S A.** Clinical use of immune serum globulin as replacement therapy in patients with primary immunodeficiency syndromes. *Clin Rev Allergy* 1992 ;10 :1-12.
289. **Schwartz L B, Huff T.** Biology of mast cells and basophils. En Middleton Jr E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson A F, Yunginger J W, Busse W W (eds).

- ALLERGY. PRINCIPLES AND PRACTICE (4th Ed). St Louis : Mosby Year Book, 1993:135-168.
- 290.Schwartz L B. Laboratory assesment of immediate hypersensitivity and anaphylaxis. Use of tryptase as a marker of mast cell- dependent events. Immunol Allergy Clin North Am 1994 ;14 :339-49.
- 291.Schwartz H J, Yunginger J W, Schwartz L B. Is unrecognized anaphylaxis a cause of sudden unsuspected death ?. Clin Exp Allergy 1995 :25 :866-70.
- 292.Schwartz L B. Basophils and mast cells. En Kaplan A P (ed.).Allergy (2nd Ed.). Philadelphia: W B Saunders Company. 1997:133-48.
- 293.Schwiebert L A, Beck L, Stellato C, Bickel C A, Bochner B S, Schleimer R P. Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production : relevance to antiallergic actions. J Allergy Clin Immunol 1996 ;97 :143-152.
- 294.Sheffer A L.Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1985;75:227-233.
- 295.Sheffer A L, Horan R F. Anaphylaxis. En Holgate S T, Church M K (eds). London: Gower Medial Publishing. 1993:27.1-27.10.
- 296.Sherrill D L, Halonen M, Burrowa B. Relationships between total serum IgE, atopy, and amoking: A twenty-year folow-up analysis. J Allergy Clin Immunol 1994;94:954-62.
- 297.Settipane G A. The restaurant syndromes. Arch Intern Med 1986;146:2129-30.
- 298.Sibbad B. Epidemiology of Allergic Rhinitis. En Burr M L (ed). Epidemiology of Clinical Allergy. Monographs in allergy number 31. Basel: Karger, 1993:61-79.
- 299.Sim T C, Grant J A. Hereditary angioedema : Its diagnostic and management perspectives. Am J Med 1990;88 :656-64.
- 300.Simon R A. Food and drug additives. Immunol Allergy Clin North Am 1995 ;15 :489-528.

301. **Skassa-Brociek W, Manderschied J C, Michel F B, Bousquet J.** Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* **1987**;80:711-6.
302. **Siraganian R P.** Refinements in the automated fluorometric histamine analysis system. *J Immunol Methods* **1975**;7:283-90.
303. **Slater J E, Raphael G, Cutler G B et al.** Recurrent anaphylaxis in menstruating women: treatment with a leutinizing hormone releasing hormone agonist: a preliminary report. *Obstet Gynecol* **1987a**;70:542-6.
304. **Slater J E, Kaliner M.** Effects of sex hormones on basophil histamine release in recurrent idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* **1987b**;80:285-90.
305. **Smith P L, Kagey-Sobotka A, Bleecker E R et al.** Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest* **1980** ;66 :1072-80.
306. **Sonin L, Grammer L C, Greenberger P A, Patterson R.** Idiopathic anaphylaxis. A clinical summary. *Ann Intern Med* **1983**;99:634-5.
307. **Sonin L, Patterson R.** Metabisulfite challenges in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* **1985a**;75:67-9.
308. **Sonin L, Patterson R.** Idiopathic and exercise-induced. En Dukor P, Kallos P (eds). *Pseudoallergic reactions. Involvement of drugs and chemicals.* New york : Karger A G: **1985b**;4:47-58.
309. **Soriano J B, Castellsagué J.** Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)* **1995**;104:487-92.
310. **Sparrow D, O'Connor G T, Rosner B, Weiss S T, Demolles D.** Predictors of longitudinal change in methacholine airway responsiveness among middle-aged and older men: The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* **1994**;149:376-81.
311. **Stark B J, Sullivan T J.** Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* **1986**;78:76-83.

- 312.Steinman H A. "Hidden" allergens in food. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:241-50.
- 313.Stellato C, Crescenzo G, Patella V, Mastronardi P, Mazzarella B, Marone G. Human basophil(mast cell releasability. Heterogeneity of the effects of contrast media on mediator release. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:838-50.
- 314.Stevenson D D , Simon D A. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. En Middleton Jr E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson A F, Yunginger J W, Busse W W (eds). *ALLERGY. PRINCIPLES AND PRACTICE* (4th Ed). St Louis : Mosby Year Book, 1993:1747-65.
- 315.Stevenson D D. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. . *Immunol Allergy Clin North Am* 1995 ;15 :529-52.
- 316.Stoloff R S, Orfan N, Greenberger P A, Grammer L C, Harris K E, Patterson R. Malignant idiopathic anaphylaxis: three additional cases and extended evaluation. *Ann Allergy* 1992;69:37-42.
- 317.Stricker W E, Anorve-López E, Reed C E.Food skin testing in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:516-9.
- 318.Sullivan T J. Anaphylaxis.En Kaliner M.A., Metcalfe D.D. (edits). *The mast cell in health and disease*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1993a:529-43.
- 319.Sullivan T J. Drug Allergy. En Middleton Jr E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson A F, Yunginger J W, Busse W W (eds). *ALLERGY. PRINCIPLES AND PRACTICE* (4th Ed). St Louis : Mosby Year Book, 1993b:1726-46.
- 320.Summers R, Sigler R, Shelhamer J H, Kaliner M. Effects of induced histamine on asthmatic and normal subjects: comparison of skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:456-64.
- 321.Talbot S F, Atkins P C, Valenzano M, Zweiman B. Correlations of in vivo mediator release with late cutaneous allergic responses in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:819-26.

322. **Tannebaum H, Ruddy S, Schur P H.** Acute anaphylaxis associated with serum complement depletion. *J Allergy Clin Immunol* **1975**;56:226-34.
323. **Tanus T, Mines D, Atkins P C, Levinson A I.** Serum tryptase in idiopathic anaphylaxis. A case report and review of the literature. *Ann Emerg Med* **1994** ;24 :104-7.
324. **Tilles S A, Nelson H S.** Differential diagnosis of adult asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* **1996** ;16 :19-34.
325. **Tong L J, Balakrishnan G, Kochan J P, Kinet J P, KaAplan A P.** Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* **1997**;99:461-5.
326. **Toogood J H.** Risk of anaphylaxis in patients receiving bet-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* **1988** ;81 :1-5.
327. **Twarog F J, Leung D Y M.** Anaphylaxis to a component of isothearine (sodium bisulfite). *JAMA* **1982**;248:2030-1.
328. **Tuner C R, Darowski M J, Sampson H, Spannhake E W, Hirshman C A.** Dermal mast cell releasaability and end organ responsiviness in atopic and non atopic dogs. *J Allergy Clin Immunol* **1989**;83:643-8.
329. **Turjanmaa K, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T, Alenius H, Palosuo T.** Natural rubber latex. The European Experience. *Immunol Allergy Clin North Am* **1995**;15 :71-88.
330. **Valone F H, Boggs J M, Goetzl E J.** Lipid mediators of hypersensitivity and inflammation. En Middleton Jr E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson A F, Yunginger J W, Busse W W (eds). *ALLERGY. PRINCIPLES AND PRACTICE* (4th Ed). St Louis : Mosby Year Book, **1993**:302-19.
331. **Van der Linden P W G, Hack C E, Poortman J, Vivié-Kipp Y C, Struyvenberg A, van der Zwan K.** Insect-sting challenge in 138 patients : relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* **1992** ;90 :110-8.

332. **Van der Klauw M M, Stricker B H Ch, Herings R M C, Cost W S, Valkenburg H A, Wilson J H P.** A population based case-cohort study of drug-induced anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol* **1993**;35:400-8.
333. **Van Vive T, Chanez P, Bernard A, et al.** Protein content in bronchoalveolar lavage fluid of patients with asthma and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* **1995** ;95 :60-8.
334. **Venzor J, Baer S C, Huston D P.** Urticarial vasculitis. *Immunol Allergy Clinics North Am* **1995**;15:761-74.
335. **Vinuya R Z, Simon M R, Schwartz L B.** Elevated serum tryptase levels in a patient with protracted anaphylaxis. *Ann Allergy* **1994**;73:232-4.
336. **Virant F S.** Exercise. *Immunol Allergy Clin North Am* **1995**;15:575-81.
337. **Waldmann T A, Nelson D L.** Inherited Immunodeficiencies. en FRank M M, Austen K F, Claman H N, Unanue E R. *Samter's Immunologic Diseases* (Fifth Ed). Boston: Little, Brown and Company, **1995**: 387-429.
338. **Walport W.** Complement. En Roitt I, Brostoff J, Male D (eds). *Immunology* (Fourth Ed). London: Mosby Year Book, **1996**:13,1-13.17.
339. **Wanderer A A.** the spectrum of cold urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* **1995**;15:701-24.
340. **Wardlaw A J, Moqbel R M, Kay A B.** Eosinophils and the allergic inflammatory response. En Kay A B(ed.). *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Sciencies Ltd., **1997**: 172:197.
341. **Wasserman S I.** Heart in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* **1986**;77:663-6.
342. **Weiss M E, Adkinson N F.** Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* **1988** ;18:515-40.
343. **Weiss M E, Adkinson Jr F.** Allergy to protamine. *Clin Rev Allergy* **1991** ;9 :339-55.

344. **White M V.** Mast cell secretagogues. En . En Kaliner M.A., Metcalfe D.D. (edits). The mast cell in health and disease. New York: Marcel Dekker, Inc. 1993:109-28.
345. **Wiggins C A, Dykewicz M S, Patterson R.** Idiopathic Anaphylaxis: Classification. evaluation, and treatment of 123 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:849-55.
346. **Wiggins C A, Dykewicz M S, Patterson R.** Idiopathic Anaphylaxis: A review. *Ann Allergy* 1989a;62:1-5.
347. **Wiggins C A, Dykewicz M S, Patterson R.** Corticosteroid-dependent idiopathic anaphylaxis: A report of five cases. *J Allergy Clin Immunol* 1989b;84:311-5.
348. **Wilkin J K.** Flushing reactions: Consequences and mechanisms. *Ann Intern Med* 1981;95:468-476.
349. **Wilkin J K.** Quantitative assesment of alcohol-provoked flushing. *Arch Dermatol* 1986;122:63-5.
350. **Winbery S L, Lieberman P L.** Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995 ;15 :447-75.
351. **Winkelstein A.** Immunosupresive therapy. En Stites D P, Terr A I, Parslow T G (eds). *Basic & Clinical Immunology* (8th Ed.).East Norwalk, Conneticut: Appleton & Lange, 1994:764-80.
352. **Wircher K, Reisman R E.** Anaphylatic reaction to penicillin (or penicillin-like substance) in a soft drink. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:155-7.
353. **Wolff B, Lieberman P.** Restrospective review of 89 patients with anaphylaxis . *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:238 (Abstract).
354. **Wong S, Dykewicz M S, Patterson R.** idiopathic Anaphylaxis. A clinical summary of 175 patients. *Arch Intern Med* 1990a;150:1323-8.

355. **Wong S, Greenberger P A, Patterson R.** Nearly fatal Idiopathic anaphylaxis reaction resulting in cardiovascular collapse and myocardial Infarction. *Chest* 1990b;98:501-3.
356. **Wong S, Patterson R, Harris K E, Dykewicz M S.** Efficacy of ketotifen in corticosteroid-dependent idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy* 1991;67:359-64.
357. **Wong S, Yarnold P R, Yango C, Patterson R, Harris K E.** Outcome of prophylatic therapy for idiopathic anaphylaxis. *Ann Intern Med* 1991b;114 :133-6.
358. **Wood II R P, Milgrom H.** Vocal cord dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:481-5.
359. **Yocum M W.** Anaphylaxis I. *J Allergy Clin Immunol* 1993.91:153 (Abstract).
360. **Yocum M W, Khan D A.** Assesment of patients who have experienced Anaphylaxis. *Mayo Clin Proc* 1994;69:16-23.
361. **Young E, Stoneham M D, Petruckevitch A, Barto J, Rona R.** A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343:1127-30.
362. **Yunginger J W, Sweeney K G, Sturner W Q et al.** Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988 ;260 :1450-2.
363. **Yunginger J W, Nelson D R, Squillace D L et al.** Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991 ;36 :857-65.
364. **Yunginger J W.** Anaphylaxis. *Ann Allergy* 1992a;69:87-99.
365. **Yunginger J W.** Anaphylaxis to food. *Immunol Allergy Clinics North Am* 1992b;12:543-57.
366. **Yunginger J W.** Insect Allergy. En Middleton Jr E, Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson A F, Yunginger J W, Busse W W (eds). *ALLERGY. PRINCIPLES AND PRACTICE* (4th Ed). St Louis : Mosby Year Book, 1993:1511-36.
367. **Yunginger J W.** Natural rubber latex. *Immunol Allergy Clinics North Am* 1995 ;15 :583-95.

- 368.Zavadak D, Tharp M D.** Chronic urticaria as a manifestation of the late phase reaction. *Immunol Allergy Clinics North Am* **1995**;15:745-59.
- 369.Zhang W, Evan P W, Lachmann P J.** The paraproteins in systemic capillary leak syndrome. *Clin Exp Immunol* **1993**;93:424-9.
- 370.Zuberbier T, Schwarz S, Hartmann K, Pfrommer C, Czarnetzki B M.** Histamine releasability of basophils and skin mast cells in chronic urticaria. *Allergy* **1996**;51:24-8.
- 371.Zuraw B L.** C1 inhibitor deficiency and autoimmunity. *Immunol Allergy Clin North Am* **1993** ;13 :441-57.